

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»
ФАКУЛЬТЕТ БІОМЕДИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ
КАФЕДРА БІОМЕДИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ**

«На правах рукопису»
УДК 616-006+616-74

До захисту допущено:
В. о. завідувача кафедри
_____ Владислав ШЛИКОВ
«__» _____ 20__ р.

**Магістерська дисертація
на здобуття ступеня магістра
за освітньо-професійною програмою «Медична інженерія»
зі спеціальності 163 «Біомедична інженерія»
на тему: «Навігаційні ендо-імпланти для променевої терапії»**

Виконала:
студентка ІІ курсу, групи БМ-91мп
Матвєєва Ілона Олегівна _____

Керівник:
проф.каф БМІ, д.м.н.,
Максименко Віталій Борисович _____

Рецензент:
проф., д.пед.н,
Сичов Сергій Олександрович _____

Нормоконтролер
Інженер І категорії
Андрєєв Петро Іванович _____

Засвідчую, що у цій магістерській
дисертації немає запозичень з праць
інших авторів без відповідних посилань.
Студентка _____

Київ – 2020 року

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
Факультет біомедичної інженерії
Кафедра біомедичної інженерії

Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Спеціальність – 163 «Біомедична інженерія»

Освітньо-професійна програма «Медична інженерія»

ЗАТВЕРДЖУЮ

В. о. завідувача кафедри

_____ Владислав ШЛИКОВ

«___» _____ 20__ р.

ЗАВДАННЯ

на магістерську дисертацію студенту

Матвєєвій Ілоні Олегівні

1. Тема дисертації: «Навігаційні ендо-імпланти для променевої терапії»

науковий керівник дисертації Максименко Віталій Борисович, проф.каф БМІ, Д.М.Н.,

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом по університету від «11» листопада 2020 р. №3282-с

2. Термін подання студентом дисертації 11.12.2020 р.

3. Об'єкт дослідження: градієнт температури серця на термограмах.

4. Вихідні дані: загальна характеристика променевої терапії та топометричної підготовки, існуючі внутрішні мітки, їх загальна характеристика, перелік медичних рентгенконтрастних матеріалів.

5. Перелік завдань, які потрібно розробити: Провести літературний огляд всіх рентгенконтрастних та біодеградованих матеріалів, які використовуються в медицині та провести порівняльну оцінку матеріалів. Дослідити рентгенконтрастність матеріалу під час проведення КТ для безпосередньо його подальшого використання в лікуванні. Дослідити біодеградованість

попередньо відібраних рентгенконтрастних матеріалів в живій тканині. Обґрунтувати вибір матеріалу та дослідити залежність кількості потрібних міток від синтопії та об'єму пухлини. Сконструювати мітку.

6. Орієнтовний перелік графічного (ілюстративного) матеріалу: ілюстрації кабінету планування при проведенні топометричної підготовки, планування дози, іммобілізації пацієнта, золоті мітки, спроектовані мітки, КТ-знімки з різними матеріалами.

7. Дата видачі завдання: 26.10.2020

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Визначення теми наукового пошуку	Січень 2020	
2	Огляд літератури та патентний пошук	Лютий 2020	
3	Аналіз поставлених задач	Березень 2020	
4	Вибір матеріалу та моделювання міток	Квітень – червень 2020	
5	Вибір рентгенконтрастних матеріалів	Липень 2020	
6	Моделювання маркерів	Серпень 2020	
7	Проведення експериментальних досліджень	Вересень – жовтень 2020	
6	Аналіз літератури для застосування фільтрів для обробки медичних зображень	Жовтень 2020	
7	Застосування фільтрів для обробки 3D моделі	Жовтень 2020	
8	Обґрунтування отриманих результатів	Листопад 2020	
9	Оформлення магістерської дисертації	Листопад 2020	
10	Подання магістерської дисертації для рецензування	Грудень 2020	
11	Підготовка до захисту магістерської дисертації	Грудень 2020	
12	Отримання рецензії та відгуку	Грудень 2020	
13	Захист дипломної роботи	Грудень 2020	

Студент

Ілона МАТВЄЄВА

Науковий керівник

Віталій МАКСИМЕНКО

РЕФЕРАТ

Тема магістерської дисертації: «Навігаційні ендо-імпланти для променевої терапії».

Обсяг пояснювальної записки 75 сторінок, міститься 17 ілюстрацій, 17 таблиць. Загалом опрацьовано 33 джерела.

Актуальність: для пухлин в рухливих органах важливим етапом є встановлення міток для гарної візуалізації пухлини, рівню її залягання в органі, визначення її об'єму та синтопії пухлини, визначення суміжних критичних органів як перед лікуванням так і безпосередньо під час проведення лікування, тому задача полягає в тому, щоб зміщення пухлини від початкових координат на зображеннях під час сеансу не впливало на лікування та анатомо-топометричну інформацію, радіобіологічні параметри і допустимі рівні навантаження на критичні органи та необхідно вибрати оптимальну комбінацію лікування, тобто пучки апарату повинні зміщуватися разом з пухлиною одночасно.

Мета: розробка спеціальних біодеградованих рентгенконтрастних міток для покращення якості лікування пухлин в органах, що можуть зміщатися від початкових координат під час проведення сеансу лікування променевої терапії.

Для досягнення мети сформовані такі завдання:

1. Провести літературний огляд всіх рентгенконтрастних та біодеградованих матеріалів, які використовуються в медицині та провести порівняльну оцінку матеріалів.
2. Дослідити рентгенконтрастність матеріалу під час проведення КТ для безпосередньо його подальшого використання в лікуванні.
3. Провести порівняльну характеристику матеріалів після проведення КТ – діагностики в живій тканині.
4. Вибрати необхідний матеріал за даними досліджень.

5. Сконструювати мітку.

Об'єкт дослідження: покращення якості променевого лікування онкопатологій в органах, що можуть зміщатися від початкових координатах під час проведення сеансу.

Предмет дослідження: спеціальні біодеградовані рентгенконтрастні навігаційні ендо-імпланти.

Наукова новизна одержаних результатів. В роботі запропонований новий матеріал для внутрішніх орієнтаційних міток для вирішення найголовнішого завдання ПТ – отримання якісних та сучасних технологій планування та лікування шляхом отримання чітких анатомно-топометричних знімків органу – мішені кожного сеансу за рахунок розробки біодеградованих рентгенконтрастних міток для пухлин в рухливих органах під час променевого лікування хворих.

Основні результати: проведено літературного огляду рентгенконтрастних матеріалів, які використовуються в медицині, проведення порівняльну оцінку матеріалів, досліджено поведінку матеріалів під час проведення КТ – діагностики; вибрано найкращий матеріал для рентгенконтрастних навігаційних ендо-імплантів; сконструйовані мітки за допомогою SolidWorks 2018.

Опубліковані результати:

1. «Етап топометричної підготовки в променевій терапії», науково-практична конференція «Інформаційні системи та технології в медицині» ISM–2019.

2. «Референтні рентгенконтрастні мітки для топометричної підготовки в променевій терапії», II тур Всеукраїнського конкурсу студентських наукових робіт з галузей знань і спеціальностей у 2019/2020 н.р. зі спеціальності «Біомедична інженерія», Диплом III ступеня.

3. «Проблематика променевого лікування онкопатологій в Україні», Міжнародна науково-практична конференція «Інформаційні системи та технології в медицині» ISM–2020.

4. Акт про впровадження результатів магістерської дисертації.

Ключові слова: променева терапія, навігаційні мітки, ендо-імпланти, топометрична підготовка, внутрішні мітки, КТ – діагностика, рентгеноконтрастні матеріали, біодеградовані мітки.

ABSTRACT

Theme of the master's dissertation: "Navigation endo-implants for radiation therapy".

Thesis is 77 pages, contains 17 illustrations, 17 tables. A total of 33 sources were processed.

Actuality: for tumors in mobile organs, an important step is to establish labels for good visualization of the tumor, the level of its occurrence in the body, determining its volume and syntopy of the tumor, identifying related critical organs both before treatment and directly during treatment, so the task is that the displacement of the tumor from the initial coordinates in the images during the session does not affect the treatment and anatomical and topometric information, radiobiological parameters and permissible levels of load on critical organs and it is necessary to choose the optimal combination of treatment.

Purpose: development of special biodegraded X-ray contrast labels to improve the quality of treatment of tumors in organs that may shift from the initial coordinates during the treatment session of radiation therapy.

Tasks:

1. Conduct a literature review of all X-ray contrast and biodegraded materials used in medicine and conduct a comparative evaluation of materials.
2. Investigate the X-ray contrast of the material during CT for direct further use in treatment.
3. To carry out the comparative characteristic of materials after carrying out KT - diagnostics in live fabric.
4. Choose the necessary material according to research.
5. Construct a label.

Object of research: improving the quality of radiation treatment of oncopathologies in organs that may shift from the initial coordinates during the session.

Subject of research: special biodegraded X-ray contrast navigation endo-implants.

Scientific novelty of the obtained results. The paper proposes a new material for internal orientation labels to solve the main task of PA - obtaining high-quality and modern technologies of planning and treatment by obtaining clear anatomical and topometric images of the target organ of each session by developing biodegraded X-ray contrast labels for tumors in mobile organs during radiation treatment. patients.

Main results: a literature review of X-ray contrast materials used in medicine, a comparative evaluation of materials, the behavior of materials during CT - diagnostics; the best material for X-ray contrast navigation endo-implants was chosen; constructed labels using SolidWorks 2018.

Published results:

1. "Stage of topometric training in radiation therapy", scientific-practical conference "Information systems and technologies in medicine" ISM-2019.
2. "Reference X-ray contrast marks for topometric training in radiation therapy", II round of the All-Ukrainian competition of student research papers in the fields of knowledge and specialties in 2019/2020 academic year. in the specialty "Biomedical Engineering", Diploma of III degree.
3. "Problems of radiation treatment of oncopathologies in Ukraine", International scientific-practical conference "Information systems and technologies in medicine" ISM-2020.
4. Act on the implementation of the results of the master's dissertation.

Key words: radiation therapy, navigation labels, endo-implants, topometric training, internal labels, CT - diagnostics, X-ray contrast materials, biodegraded labels.

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ.....	10
ВСТУП.....	12
РОЗДІЛ 1	15
ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ.....	15
1.2 Процес проведення променевої терапії	16
1.3 Комп'ютерне планування.....	17
1.4 Радіобіологічні принципи променевої терапії	19
1.5 КТ на етапі планування в променевій терапії	20
Висновки до розділу 1	22
РОЗДІЛ 2 ЗНАЧИМІСТЬ МІТОК	23
2.1 Топометрична підготовка пацієнта.....	23
2.2 Значимість міток в онкології для жінок та чоловіків.....	24
2.3 Мітки в клінічній практиці.....	26
2.4 Трьохвимірна конформна променева терапія	30
2.6 Комп'ютерна томографія на конусному пучку.....	32
Висновки до розділу 2	33
РОЗДІЛ 3	34
ВИБІР МАТЕРІАЛІВ	34
3.1 Біоматеріали третього покоління	34
3.2 Біосумісність.....	36
3.2 Біодеградовані полімери	37
3.2 Полілактид	39
3.3 Титан та його сплави	40
3.4 Неіржавіюча сталь.....	41
3.5 Тантал.....	42
3.6 Кобальтохромовий сплав	43
3.7 Золото	43

3.8 Вакуумне наплення медичних виробів.....	44
Висновки до розділу 3	46
РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ МАТЕРІАЛІВ.....	47
4.1 3D – модель та метод введення маркерів.....	47
4.2 Порівняльна характеристика маркерів різних матеріалів	48
Висновки до розділу 3	60
РОЗДІЛ 5 СТАРТАП-ПРОЄКТ	61
5.1 Резюме проєкту	61
5.2 Організація проєкту	61
5.3 Канва бізнес-моделі проєкту.....	62
5.4 Ключові види діяльності проєкту.....	63
5.5 Основні бізнес-процеси проєкту	64
5.6 Ціннісні пропозиції та спостерігачі	64
5.7 Взаємовідносини зі споживачами та канали збуту.....	67
5.8 Обґрунтування ресурсів та витрат проєкту.....	67
5.9 Грошовий потік та оцінка вартості проєкту.....	69
Висновки до розділу 5	70
ВИСНОВКИ.....	71
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	72

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

2D	–	двовимірний знімок
3D	–	тривимірний знімок
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
Гр	–	Грей
КТ	–	комп'ютерна томографія
MPT	–	магнітно-резонансна терапія
ПЕТ	–	позитронно-емісійна томографія
ПТ	–	променева терапія
IGRT (Image Guided Radiation Therapy)	–	променева терапія з корекцією на зображення
VMAT (Volume Modulated Arc Therapy)	–	об'ємно – модульована дугова терапія
PVD	–	вакуумне наплення
CBCT (Cone Beam CT)	–	комп'ютерна томографія на конусному пучку
ЕЗФ	–	ефект запам'ятовування форми
РМЗ	–	рак молочної залози

ВСТУП

Онкологічні центри України та світу провели дослідження, що виявлення онкопатологій з кожним роком тільки збільшується. Злоякісні новоутворення знаходять як в дітей, так і в людей різної вікової категорії. За останніми точними статистичними даними в 2017 році в Україні, не включаючи тимчасово окуповані території, було виявлено 137 266 нових онкопатологій. Тобто в Україні на 100 000 населення припадає 381,4 випадків. В Україні виявлення раку на 1 та 2 стадії складає 52,1 % від нововиявлених випадків онкології, 17,8% на 3 стадії та 17,5% вже на 4 стадії [1].

Перше місце зі злоякісними новоутвореннями та вперше в житті встановленим діагнозом – онкологія серед хворих жінок на період з 2017 року займає рак молочних залоз, потім патології шкіри та новоутворення гінекологічної локалізації. Серед хворих чоловіків перші місця займає рак легень, передміхурової залози і рак шкіри. Відповідно до міжнародних протоколів променеву терапію повинні проходити близько 50-60% онкохворих пацієнтів. За даними міжнародної статистики, в 25% випадків променева терапія повинна бути повтореною [2].

Актуальність теми. В Україні близько 50% серед пацієнтів знаходиться в середній віковій категорії, економічно активному віці і завдяки ранній діагностиці та в результаті швидкому та якісному лікуванню могли б повернутися до нормального життя. Згідно статистичних даних в Україні помирає близько 18-23% онкопацієнтів у віці від 19 до 55 років, у віці від 56 років до 65 років помирає приблизно 25-32% пацієнтів.

За статистикою, 50% серед вилікованих пацієнтів з онкологією отримали лікування хірургією, інші 40% серед всього числа вилікованих онкологічних пацієнтів були виліковані завдяки променевій терапії як самостійної терапії так і в поєднанні з іншими методами, інші 10% отримали лікування хіміотерапією як самою по собі так і в поєднанні з іншими методами

[3]. У світі онкопацієнтам більш ніж для 50% нововиявлених онкопатологій потрібне проходження як мінімум одного курсу променевої терапії. Деякі паліативні засоби лікування при часто виявлених метастатичних солідних пухлинах поступаються променевій терапії. Паліативна променева терапія є досить економічно ефективним методом [4]

В сучасному світі використовують все більш сучасні методи лікування онкології та методики променевої терапії для лікування злоякісних захворювань. Все це через те, що сьогодні всі прагнуть якомога більше поліпшити точність підведення доз до онкопатологій і максимально мінімізувати дозове навантаження на здорові навколишні органи та тканини. Променева терапія складається з декількох етапів.

Для пухлин в рухливих органах важливим етапом є встановлення міток для гарної візуалізації пухлини, рівню її залягання в органі, визначення її об'єму та синтопії пухлини, визначення суміжних критичних органів як перед лікуванням так і безпосередньо під час проведення лікування.

Задача полягає в тому, щоб зміщення пухлини від початкових координат на зображеннях під час сеансу не впливало на лікування та анатомо-топометричну інформацію, радіобіологічні параметри і допустимі рівні навантаження на критичні органи та необхідно вибрати оптимальну комбінацію лікування, тобто пучки апарату повинні зміщуватися разом з пухлиною одночасно.

Золоті мітки - це маркери розміру невеликого розміру, які виготовлені із сплаву металів, більшу частину яких складається золото. В одну пухлину вводять від трьох до п'яти міток під різними кутами в різних площинах, щоб апарат контролював проведення операцій за під час видалення опухолей та «бачив» їх всі одночасно. Для підрахунку плану лікування через 5-7 днів після введення міток необхідно провести контрольне КТ – дослідження. За допомогою апарату для проведення променевої терапії необхідно розробити план дозування. Мітки після перевіреного лікування з органу не видаляються, що може нести за собою негативні наслідки для здоров'я.

Отже, правильний підбір рентгенконтрастних біодеградованих міток, які після проведення курсу лікування виведуться з організму природнім шляхом та не зможуть бути причиною невиявлення повторної патології на первинних стадіях, для пухлин в рухливих органах під час променевого лікування хворих шляхом використання сучасних технологій планування та лікування, що дає анатомічну інформацію, а також з урахуванням біологічних властивостей пухлини, є актуальним і метою нашого дослідження.

Тема: Навігаційні ендо-імпланти для променевої терапії

Місце проходження практики: ТОВ «УМТ+»

Мета: розробка спеціальних біодеградованих рентгенконтрастних міток для покращення якості лікування пухлин в органах, що можуть зміщатися від початкових координатах під час проведення сеансу лікування променевої терапії.

Для досягнення мети сформовані такі **завдання**:

1. Провести літературний огляд всіх рентгенконтрастних та біодеградованих матеріалів, які використовуються в медицині та провести порівняльну оцінку матеріалів.
2. Дослідити рентгенконтрастність матеріалу під час проведення КТ для безпосередньо його подальшого використання в лікуванні.
3. Провести порівняльну характеристику матеріалів після проведення КТ – діагностики в живій тканині.
4. Вибрати необхідний матеріал за даними досліджень.
5. Сконструювати мітку.

Наукова новизна одержаних результатів. В роботі запропонований новий матеріал для внутрішніх орієнтаційних міток для вирішення найголовнішого завдання ПТ – отримання якісних та сучасних технологій планування та лікування шляхом отримання чітких анатомно-топометричних знімків органу – мішені кожного сеансу за рахунок розробки біодеградованих рентгенконтрастних міток для пухлин в рухливих органах під час променевого лікування хворих.

РОЗДІЛ 1

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

1.1 Променева терапія як метод лікування

Променева терапія, або радіотерапія, є методом лікування раку та інших захворювань за допомогою іонізуючого випромінювання. Іонізуюче випромінювання виділяє енергію, яка пошкоджує або руйнує клітини в обсязі тканини, на яку спрямовано вплив - тканини-мішені - і пошкоджує їх генетичний матеріал (ядерну ДНК), таким чином позбавляючи їх можливості відтворення. Хоча випромінювання пошкоджує як ракові, так і нормальні клітини, останні можуть відновлюватися більш ефективно і нормально функціонувати [5].

В даний час найбільш сучасним методом дистанційної променевої терапії є модульована за інтенсивністю променева терапія (IMRT). При даному виді опромінення забезпечується максимально точну відповідність розподілу дози радіації опромінювати обсягом, висока однорідність дози в межах мішені, можливість підведення більш високих, ніж при традиційній променевої терапії сумарних осередкових доз на область новоутворення. Головною перевагою даної методики є можливість створення таких умов опромінення, при яких вдається досягти максимального щадіння оточуючих пухлина нормальних тканин.

Здійснення даної методики неможливе без оснащення лінійних прискорювачів системою засобів для IGRT (Image Guided Radiation Therapy) - променева терапія під контролем засобів візуалізації. В цьому випадку за допомогою цифрових рентгенівських знімків або КТ з конічним пучком здійснюється контроль положення тіла пацієнта і опромінюється перед кожним сеансом променевої терапії, що дозволяє гарантувати високу точність підведення осередкової дози протягом усього курсу лікування [6].

IGRT- променева терапія під візуальним контролем, що дозволяє проводити лікування рухливих пухлин (наприклад, легень, молочних залоз, кишечника, сечового міхура і ін.)

Зараз променева терапія - великий лікувально-технологічний ланцюг, виключення однієї з ланок якого, беззаперечно, призведе до погіршення якості лікування. Згідно з висновками експертів ВООЗ, успіх ПТ приблизно на 50% залежить від радіочутливості пухлини, на 25% — від апаратного оснащення, на інші 25% — від самого плану лікування і дотримання його протягом всіх сеансів [7, 8].

1.2 Процес проведення променевої терапії

Для проведення променевої терапії потрібна передпроменева підготовка хворого, комп'ютерне планування і вже потім дозиметричний контроль лікування. Передпроменева підготовка включає наступні взаємопов'язані послідовні етапи:

1. Отримання топометричних даних про анатомію органів в обсязі, що підлягає опроміненню.
2. Написання дозиметричного плану курсу лікування променевої терапії та складання розрахунків на кожен сеанс опромінення.
3. Технологічне забезпечення процедур опромінення.
4. Проведення постійного дозиметричного контролю перед початком лікування і в процесі променевого лікування.

Пацієнту проводиться дослідження на комп'ютерному томографі в положенні (в якому в подальшому буде проводитися опромінення) з використанням спеціальних фіксуючих пристроїв. Це забезпечує високоточне відтворюваність укладок в процесі лікування. На комп'ютерному томографі отримують 3D зображення областей, в яких розташовуються новоутворення і / або метастази.

Всі цифрові дані у вигляді зображення отримує лікар на робочу станцію, яка має програму планування на спеціальній операційній системі [9].

Лікар-радіотерапевт проводить оконтурювання критичних органів, досліджує кожен зріз пухлини для визначення її області, прораховує необхідну дозу для кожної онкообласті та визначає субклінічну зону поширення онкопатології.

1.3 Комп'ютерне планування

На етапі топометричної підготовки обов'язково проводиться процес сканування пацієнта. Він є важливий, адже знімки отримані за допомогою комп'ютерного томографа з плоским рентгенпрозорим столом та системою лазерного позиціонування, на цьому етапі за допомогою будуть мати всю біологічну інформацію про пацієнта, на базі якої буде вибиратися тактика лікування [10]. Ці знімки, зроблені за допомогою комп'ютерної томографії, дають анатомічний знімок пацієнта за допомогою якого проводяться розрахунки дози при індивідуальному розрахунку для кожного пацієнта. Цей знімки містять інформацію про щільності тканин, виражену в числах Хаунсфілда.

Після завершення сканування рентгенолаборант передає дані на станцію планування [11]. Оконтурювання обсягів опромінення і критичних органів здійснюється променевим терапевтом по даним КТ – знімкам. При плануванні променевого лікування проводиться контурування об'ємів опромінення [12].

Основні концепції, пов'язані з виділенням об'ємів опромінення, описані в доповіді Міжнародної комісії по радіаційним одиницям і вимірам № 50 (ICRU Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda, MD, International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993), схема об'ємів опромінення представлена на рис. 1.1 [12].

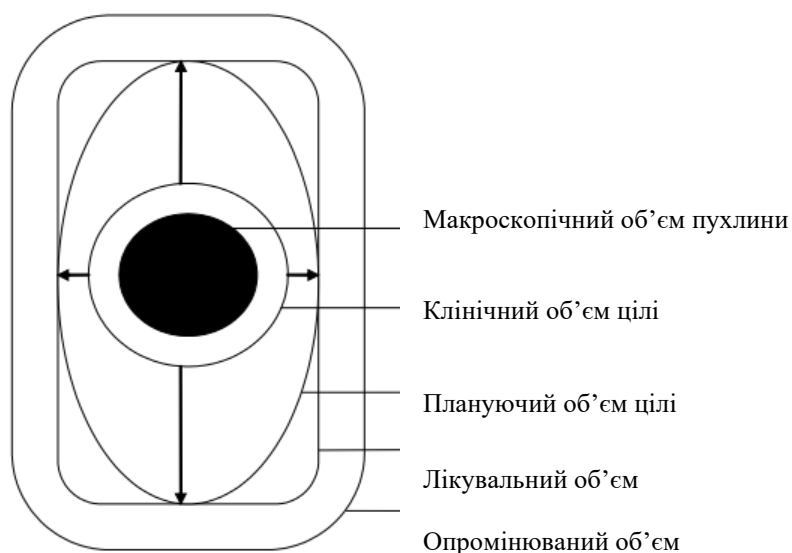


Рисунок 1.1 – Схема об'ємів опромінення [12]

Основний загальний клінічний об'єм (макроскопічний об'єм пухлини) – об'єм, що включає видиму пухлину та зону перитуморозного набряку за даними інструментальних досліджень.

Клінічний об'єм пухлини – об'єм, що включає саму мішень та зону її субклінічного поширення. Концепція клінічного об'єму є клініко-анатомічною.

Плануючий об'єм мішені – об'єм, що включає клінічний об'єм та навколишні тканини з поправкою на варіації в розмірі, формі та положенні відносно лікувального пучка.

Плануючий об'єм є геометричною концепцією, яка дозволяє бути впевненим що клінічний об'єм отримає належну дозу опромінення.

Далі, враховуючи гістологічний варіант пухлини та її радіочутливість, визначається лікувальний об'єм та опромінюваний об'єм.

1.4 Радіобіологічні принципи променевої терапії

Радіаційна терапія зазвичай розбивається на курс щоденних сеансів опромінення, званих фракціями. Поділ на фракції пов'язано зі наступними біологічними ефектами:

- репарація (відновлення пошкоджень, викликаних радіацією);
- репопуляції;
- перерозподіл;
- реоксигенації.

Репарація - здатність клітин виправляти ушкодження і розриви в молекулах ДНК, пошкодженої в результаті впливу фізичних та хімічних агентів, зокрема, іонізуючого випромінювання. Більшість пошкоджень, викликаних в клітинах радіацією, може бути відновлено організмом. Клітинне відновлення нормальних тканин є їх перевагою і відбувається в проміжках між фракціями, якщо вони розділені достатніми проміжками часу. також перевагою нормальних тканин є перезаселення, тобто заміщення зруйнованих клітин новими клітинами, завдяки чому послаблюється загальна негативна реакція тканини на опромінення.

При розподілі клітини проходять через різні фази клітинного циклу, причому в деяких фазах клітини більш чутливі до радіації. Спочатку популяція клітин буде розподілена по різних фаз клітинного циклу випадковим чином. Після першого опромінення клітини, знаходилися в найбільш чутливою до радіації фазі свого циклу, найбільш ймовірно будуть пошкоджені, тоді як клітини в менш чутливої частини циклу виживуть. Аналогічно буде відбуватися вплив другого і всіх наступних опромінь, в результаті чого клітини будуть перерозподілятися по фазах клітинного циклу. Такий перерозподіл сприятливо впливає на ймовірність знищення пухлинних клітин. Крім того, знищення клітин пухлини залежить від присутності в них кисню, і найбільш активно відбувається при його великій концентрації. Відомо, що

гіпоксичні клітини мають високою стійкістю до опромінення. Після опромінення деякі гіпоксичні клітини можуть знову отримати доступ до кисню, внаслідок чого зростає їх радіочутливість.

Таким чином, поділ загальної дози на безліч фракцій дозволяє щадити нормальні тканини завдяки відновленню сублетальних пошкоджень в проміжках між опроміненнями і клітинному перезаселенню. У той же час, поділ на фракції збільшує ймовірність загибелі пухлини завдяки насиченню клітин киснем і їх перерозподілу по фазах клітинного циклу.

Типова схема курсу включає одну фракцію в день, за яку до пухлини доставляється доза 2 Гр. Загальний курс променевої терапії триває від п'яти до семи тижнів по п'ять днів на тиждень, а паліативні курси часто проводяться за одну або два тижні. Поділ лікування на фракції проводиться з метою поліпшення терапевтичного відносини – збільшення контролю над пухлиною та зменшення пошкоджень нормальних тканин.

1.5 КТ на етапі планування в променевій терапії

Комп'ютерна томографія – це відносно новий (винайдений в 1972 році) і високоінформативний метод медичної діагностики, в основі якого лежить рентгенівське випромінювання. Апарат сконструйований так, що рентгенівська трубка і багато рядів датчиків обертаються навколо досліджуваної області і роблять відразу багато «кадрів», які потім передаються на комп'ютер, який, обробляє всі отримані зображення і вибудовує з них зрізи тіла людини на моніторі.

У тому випадку, якщо обстеження проводиться з використанням контрастного посилення, сканування повторюється кілька разів. Після закінчення процедури лікар рентгенолог вивчає отримані зображення на екрані комп'ютера і пише висновок.

Комп'ютерна томографія (КТ) є важливою частиною для променевої терапії, так як показує чітку локалізацію первинних пухлин. Для планування променевої терапії гарно підходять саме КТ – зображення, адже вони мають зрази у всіх проекціях та показують гарну детальну візуалізацію онкопатології, прилеглих органів критичних органів, а також всі контури, що необхідне для дозиметричного прорахування. Для точного проведення кожного сеансу всього лікування променевої терапії КТ – дослідження повинні бути проведені в таких умовах, як і вся променева терапія для забезпечення точної репродукції наступних лікувальних процедур [13].

Після того, як в етап планування променевої терапії КТ був розроблений новий метод променевого лікування, який забезпечує уникання попередньою моделювання лікування та всіх інвазивних методів, такі як цистографія. Всі дані після проведення КТ - сканування можуть бути безпосередньо відправлені на комп'ютер для планування.

Комп'ютерна томографія для променевої терапії проводиться залежно від анатомічної будови та розташування пухлини в організмі. У табл. 1.1 представлені дані для тих пухлин, для яких застосування КТ-методу дає нову діагностичну інформацію, більш точно виявляє структуру пухлини і прилеглих до неї нормальних органів, а також здійснює поліпшену корекцію неоднорідності.

Таблиця 1.1 – Області сканування організму

Область сканування КТ	Область, в якій знаходиться пухлина
Голова та шия	Порожнина рота; очниця; слинна залоза;
Грудна клітина	бронхи; молочні залози; стравохід; область середостіння;
Абдомінальна область	підшлункова залоза; заочеревинні пухлини; нирки;
Область тазу	сечовий міхур; передміхурова залоза; пряма кишка;
Довільні області	саркома м'яких тканин

Ще більшу цінність КТ – метод набуває при лікуванні пухлин малого розміру, тобто в тих випадках, коли необхідно проводити опромінення з більшою точністю, ніж при опроміненні великих обсягів, щоб виключити ризик поширення пухлини на більш широку область.

Висновки до розділу 1

З огляду основних засад променевої терапії, її етапів можна сказати, що необхідне різне сучасне складне терапевтичне та діагностичне обладнання для забезпечення високої якості процесу радіаційної терапії. Передпроменевий топометричний етап являється одним з найважливішим етапом променевої терапії, так як на цій стадії лікування проводять КТ – діагностування, що дає чіткі анатомо- топографічні зрізи онкопухлини та суміжних критичних органів, рівню залягання, визначення об'єму пухлин, синтопії, шляхом внутрішніх орієнтаційних міток на референтних маркерів на тілі.

РОЗДІЛ 2

ЗНАЧИМІСТЬ МІТОК

2.1 Топометрична підготовка пацієнта

Топометрична підготовка пацієнта являє собою один з найважливіших етапів променевої терапії та методу контролю положення та об'єму онкопухлини, адже полягає в імплантації в пухлину особливих орієнтаційних міток: найдрібніших частинок біологічно інертних металів, наприклад, золота, що дозволяє фахівцям оптимізувати етапи планування та реалізації променевої терапії. Сформовані за допомогою міток 3D-зображення (мішені) допоможуть радіотерапевтам максимально точно опромінювати пухлинні клітини, при цьому мінімально впливаючи на навколишні здорові тканини [14].

Цей метод, як метод медичної візуалізації, а саме відображення анатомічних структур, використовують для кращого та якісного процесу лікування з урахуванням рухів органу-мішені, під час збільшення чи зменшення ваги пацієнта, для невеликих розмірів новоутворень та під час неможливості візуалізації органів за допомогою комп'ютерної томографії, в яких розташована онкопатологія.

Ці мітки являють собою золоті маркери розмірами і кількістю відповідно до певної клінічної картини [15].

Мітки на етапі підготовки пацієнта до променевого лікування вводять в пухлину шляхом пункції тонкою голкою під місцевому знеболенні під контролем ультразвукового сканера чи комп'ютерної томографії в різних проекціях для подальшої просторової візуалізації мішені [16].

Перед початком кожного сеансу опромінення необхідно чітко визначити локалізацію пухлини в органі, тому на початку кожного сеансу радіотерапії лікар проводить комп'ютерну томографію, яка вказує на локалізацію металевих міток і, тим самим, положення пухлини. За результатами знімка

лікар проводить відповідне налаштування обладнання з метою максимально ефективного опромінення необхідного поля [17].

При природному зміні положення пухлини, а також при зміні ваги пацієнта під час курсу лікування, мітки забезпечує точність просторового розподілу дози в межах 1-2 мм.

Основні захворювання, при яких використовують внутрішні мітки:

- рак простати (локалізовані форми);
- повторне лікування раку простати після неефективної брахітерапії;
- рак молочної залози;
- пухлини підшлункової залози та шлунку;
- пухлини легень (локалізовані) або поодинокі метастази в легенях;
- новоутворення в печінці;
- пухлини нирок;
- пухлини інших органів складної локалізації.

2.2 Значимість міток в онкології для жінок та чоловіків

За даними ВООЗ, щороку знову хворіють 10 мільйон людей. За прогнозами ВООЗ наступні 20 років у світі ракових захворювань може збільшитися на 65% [18]. Ризик знаходження новоутворень для чоловіків становить 28 %, а для жіночої половини населення – 19%. На жаль, в Україні вперше виявляють онкопатологію в кожного четвертого чоловіка і в кожній шостій жінки.

За статистичними даними Національного інституту раку України демографічна картина виглядає таким чином [19]:

Серед вікової групи 18-29 років найбільше онкопатологій виявляють:

- серед чоловіків (29,9 %) – злоякісні онкопатології яєчка та хвороба Ходжкіна;

– серед жінок (29,7 %) – злоякісні онкопатології шийки матки та хвороба Ходжкіна.

Серед вікової групи 30-74 років найбільше онкопатологій виявляють :

- серед чоловіків - злоякісні новоутворення шлунку та легень;
- серед жінок - злоякісні новоутворення молочних залоз.

Серед вікової групи понад 75 років найбільш поширений:

- у жінок - рак шкіри;
- у чоловіків - рак шкіри та легень.

Серед всіх причин смерті основними причинами є:

– серед чоловіків 56,0 % всіх випадків становить – злоякісні новоутворення легень, прямої кишки, передміхурової залози, шлунку, ободової кишки;

– серед жінок 57,6 % всіх випадків становить – злоякісні новоутворення молочної залози, шийки матки, яєчників, шлунка, прямої кишки, ободової кишки.

Відсоток виявлення рака передміхурової залози у чоловіків серед всіх онкологічних захворювань складає близько 17%, а смертність від цієї онкопатології становить близько 12 % і є однією з головних причин смерті чоловіків похилого віку. В Україні за статистикою на сьогодні спостерігається тенденція до збільшення з кожним роком нових випадків захворюваності на рак передміхурової залози серед чоловічого населення. За даними Національного інституту раку, в Україні щорічно реєструється більше 6 000 випадків раку передміхурової залози. На жаль, відсоткова кількість людей серед тих, хто захворів уперше, близько 37-45 % становить тих хворих, у яких рак простати виявляють уже на третій і четвертій стадіях [20].

На етапі підготовки пацієнта до променевого лікування в передміхурову залозу встановлюють мітки кількістю від 3 до 5 штук. Точність наведення (прецизійність) досягається за рахунок генерації безлічі пучків випромінювання - до 100, і жорсткої прив'язки до органу-мішені. Це дозволяє уникати опромінення оточуючих тканин, органів і систем і розвитку

ускладнень, з одного боку. З іншого - збільшити дозу опромінення, відповідно підвищити і ефект лікування [21].

Найпоширенішим онкологічним захворюванням як в розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються, серед жіночого населення являє рак молочної залози (РМЗ) [22]. Нововиявлені випадки на рак молочної залози стрімко зростає близько на 2 % з кожним роком, а в світі кожного року виявляють понад 1 мільйона нововиявлених випадків. У той же час на сьогоднішній день ця хвороба абсолютно виліковна, якщо її виявити на початкових стадіях, а за статистикою 48% випадків РМЗ виявляють на профілактичному огляді. В цілому в Україні показники захворюваності на РМЗ на 45% вище, а показники смертності - на 56% в порівнянні зі світовими показниками

2.3 Мітки в клінічній практиці

В одній з клінічних практик: пацієнт з діагнозом - недрібноклітинний рак легень. На рис. 2.1 представлений трьохвимірний план лікування, зона високого дозування знаходиться в білому контурі.



Рисунок 2.1 – План лікування пацієнта

Під час радіохірургічного втручання онкохворому пункційним способом черезшкірно під КТ-контролем встановили рентгеноконтрастні золоті мітки в «пухлинц-мішень». Через деякий час, близько 6-8 днів було проведено комп'ютерну томографію з контрастуванням та проведено МРТ – діагностику з 3D – реконструкцією для визначення всіх об'ємів пухлини (рис. 2.2).

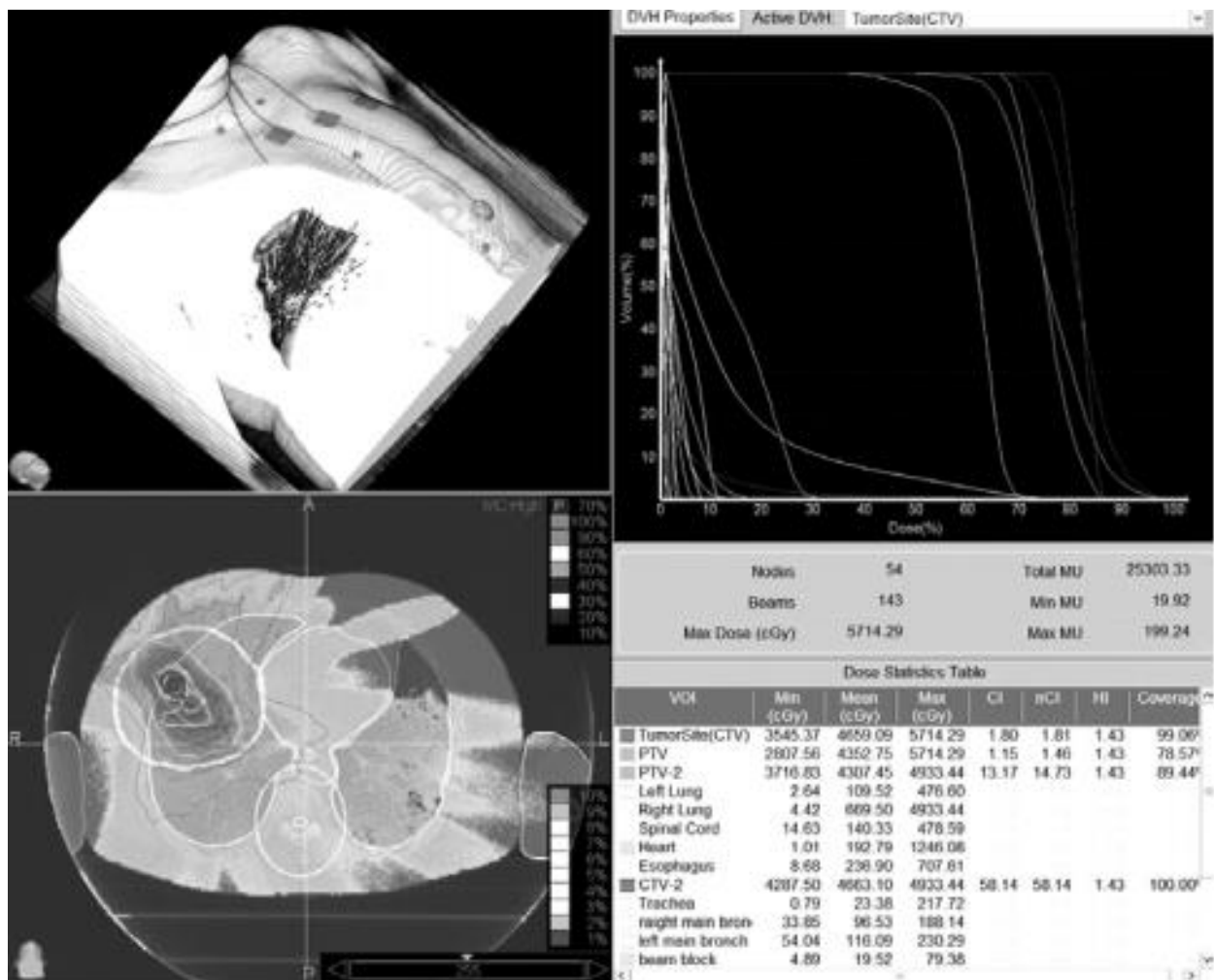


Рисунок 2.3 - План лікування з урахуванням ротаційних зміщень (Xsight-spine)

2. План лікування з орієнтацією по мітках, введених в пухлину (Xsight-Lung) (рис. 2.4).

Амплітуда дихальних рухів контролюється спеціальною синхронною системою. Для цього необхідно на пацієнта надягти спеціальний жилет зі світлодіодними датчиками, камера «Synchrony» буде ловити сигнали від них, в результаті чого буде забезпечуватися точне підведення дози до пухлини.



Рисунок 2.4 - План лікування з орієнтацією по «мітці» (Xsight-Lung)

Мітка, що встановлена в організм забезпечила точний план лікування, чітко підведення дози лікування до пухлини, близько 0,1 мм при лінійних рухах та до $0,1^\circ$ при ротаційних рухах з гарним захистом нормальних тканин і можливістю підведення високих доз до патології.

2.4 Трьохвимірна конформна променева терапія

Останнім часом з'явилися нові технології, надають більш широкі можливості для формування і орієнтації радіаційного пучка і дозволяють використовувати більш високі дози на планованому обсязі мішені без

збільшення дози на навколишні тканини, що зменшує ризик топометричної помилки.

Трьохвимірна конформна променева терапія заснована на реконструкції детального трьохвимірного зображення анатомії пацієнта, що дозволяє точно розрахувати запланований обсяг мішені в трьохвимірному поданні. Отримане зображення далі використовують комп'ютеризованою трьохвимірною системою планування променевої терапії, за допомогою якої визначається необхідна кількість радіаційних пучків, їх розмір та форма кожного з них. Для обліку трьохвимірної форми тіла пацієнта і внутрішньої анатомії потрібні точні алгоритми розрахунку доз.

В рамках трьохвимірної конформної променевої терапії можливо опромінення з використанням некомпланарних полів, статичної і динамічного режимів опромінення, а також динамічна зміна форми пучка. Комбінація складних полів зі складними технологіями вимагає значних додаткових зусиль по імобілізації пацієнта і верифікації. Численні випробування вже продемонстрували істотні клінічні переваги тривимірної конформної радіаційної терапії для цілого ряду захворювань.

Мета конформної радіотерапії полягає в доставці високої дози опромінення до обсягу, який точно відповідає тривимірній формі пухлини, і мінімізації дози на прилеглих чутливих структурах. Таким чином, конформная терапія вимагає акуратної ідентифікації точної форми пухлини і її розташування відносно внутрішньої анатомії. В цілому, конформная терапія характеризується областями високого дозного градієнта навколо обсягу мішені, і добре підходить для пацієнтів, у яких межі пухлини ясно окреслені [23].

2.6 Комп'ютерна томографія на конусному пучку

Теоретичні переваги використання КТ як інструменту верифікації полягають у тому, що одержувані зображення будуть узгоджені із запланованими обсягами КТ.

Наприклад, використання такої методики дозволяє чіткіше визначити контури простати. Простата має області, що надаються за дуже низькою контрастністю на КТ-зображеннях [24], а якість КТ – зображень змінюється в залежності від доступних форм КТ [25].

Один з варіантів полягає в розробці процедурного кабінету таким чином, щоб він включав в себе лінійний прискорювач та діагностичний КТ-сканер. Обидва КТ - для планування і верифікації - мають діагностичне якість зображення. Пацієнт не повинен переміщатися між процедурами і залишається на тому ж лікувальному столі

Інший варіант полягає в інтеграції обладнання для візуалізації всередині самого лінійного прискорювача. В даному випадку використовується КТ на конусному пучку (cone beam CT - CBCT). CBCT – зображення можуть бути отримані з використанням як мегавольтних, так і кіловольтної енергій. На відміну від тонкого колімірованого променя, використовуваного для отримання безлічі зрізів обсягу при звичайній КТ – діагностиці, джерело рентгівівського випромінювання, що використовується в CBCT, охоплює весь обсяг відразу, протягом обертання гантрі на 180 або 360 °. Отримують кілька двовимірних зображення не діагностичного якості, а потім реконструюють їх в тривимірний обсяг. Міжфракційне рух також може викликати артефакти реконструкції, і більше поле зору, що використовується в CBCT, може викликати артефакти зображення і смуги в зв'язку зі збільшенням кількості розсіяного випромінювання.

Кіловольтне CBCT використовує додаткове кіловольтне джерело рентгівівського випромінювання, прикріплений до гантрі, перпендикулярно

до мегавольтового EPID детектору. Трубка також може бути запущена в простому рентгенологічному або флюороскопічному режимах, причому останній використовується при обертанні гентрі СВСТ

Висновки до розділу 2

Таким чином, топометрична підготовка пацієнта важлива в поєднанні якісною комп'ютерною томографією, як метода медичної візуалізації, що дає відображення анатомічних структур. Топометричну підготовку використовують для кращого та якісного процесу лікування з урахуванням рухів органу-мішені, зміні розмірів новоутворень. Ціль променевої терапії полягає в тому, щоб провести якісне лікування шляхом мінімізації пошкодження здорових тканин. Для цього необхідне підведення чіткої дози в мішень протягом сеансу. Якісне лікування передбачає руйнування клітин пухлин та збереження структури суміжних критичних органів. Предметом дослідження є підвищення якості лікування та проведення чіткої топометричної підготовки пацієнта при різних патологічних новоутворень шляхом розробки рентгеноконтрастних біодеградованих міток ендо-імплантів для пухлин. Для точного та чіткого визначення об'ємів пухлин, її синтопії необхідні спеціальні навігаційні ендо-імпланти. Тому завдання полягає в розробці та проєктуванню цих міток. Біодеградованість матеріалу дозволить проводити подальший якісний скринінг органів, в яких проводилось лікування новоутворень, для виявлення можливих нових патологічних структур на початкових стадіях

РОЗДІЛ 3

ВИБІР МАТЕРІАЛІВ

3.1 Біоматеріали третього покоління

Поверхня матеріалу при взаємодії з живою тканиною після впровадження біоматеріалу в тіло навколо нього збираються макрофаги. Якщо впровадження дрібне і фаги здатні його охопити, вони намагаються зруйнувати впровадження. Це явище було названо фагоцитозом. Якщо ж чужорідний об'єкт занадто великий, макрофаги прикріплюються до його поверхні, в результаті чого утворюється колагенова захисна тканина. Утворення сполучної тканини є макропроцесом, але вона регулюється процесами наномасштаба, і реакція організму на біоматеріал визначається властивостями поверхні. Атаки макрофагів і подальшого утворення сполучної тканини можна уникнути вибором біоматеріалу (наприклад, Ti) або нанесенням покриття на його поверхню. Застосування першого способу обмежена малою кількістю матеріалів, що викликають бажану біореакцію організму. Створення покриття є способом «перехитрити» механізм природного захисту організму. Впровадження герметизується тонким шаром матеріалу, що викликає позитивну реакцію організму. Поведінка клітин залежить від їх взаємодії з поверхнею впровадження, іншими клітинами, субстратом і міжклітинною матрицею. Отже, успіх використання пристрою залежить від складної взаємодії клітин і матеріалу. Реакція клітин на синтетичний матеріал має велике значення при загоєнні рани. Взаємодія з поверхнею клітини впровадження визначає характер її поведінки, наприклад силу взаємодії з сусідами, зростання, швидкість переміщення і розмноження і т. д.

Після впровадження біоматеріалу в тканину з міжклітинною матрицею на поверхню висаджуються білки типу фібронектину, проламіна, витронектина і молекули, що сприяють фіксації клітин. Мікробіологи встановили, що поверхня клітин вкрита безліччю рецепторів, які забезпечують їх взаємну

фіксацію. Ці рецептори містять імуноглобуліни, селектини і інтегрини. Протеїни взаємодіють з рецепторами і пов'язують клітку з міжклітинною матрицею, яка аналогічна супу з різноманітними поживними компонентами типу цитокінів і компонентів зростання. Важливо, щоб на поверхню впровадження адсорбувалися потрібні білки, що забезпечують позитивну біореакцію організму та в кінцевому рахунку успішне використання впровадження. Наприклад, якщо при контакті матеріалу з кров'ю відбувається її згортання, з нього можна робити пристрою гемодіалізу, штучні кровоносні судини або серцеві клапани чи контактна лінза повинна легко змочуватися слюзою, оскільки в іншому випадку вона зашкодить оболонку рогівки ока.

Малоймовірно, що існуючі зараз матеріали зможуть задовольнити численні вимоги до взаємодії різних клітин з поверхнею імплантату. Отже, для прийняття організмом біоматеріалу його поверхню потрібно обробити для отримання бажаної взаємодії з біологічною структурою. Характер цієї взаємодії визначається особливістю застосування біоматеріалу. Якщо матеріал має високу міцність, але не викликає необхідної біореакції організму, на нього можна нанести покриття, що стимулює цю реакцію. Встановивши фактори, що визначають взаємодію поверхні впровадження і клітини, можна усвідомлено модифікувати поверхню біоматеріалу для зміни біореакції організму. Один з таких методів полягає в хімічній модифікації поверхні біоматеріалу для адсорбції певних білків, а інший - в щепленні біоактивних молекул на його поверхню. Особливості поверхневої модифікації визначаються характером необхідної реакції організму. Якщо імплантат піддається впливу бактерій, як, наприклад, штучні голосові зв'язки, адгезія клітин небажана. Навпаки, для ортопедичних імплантатів адгезія необхідна.

Незважаючи на стерильність сучасної хірургії, імплантати часто викликають бактеріальну інфекцію. Білок фібриноген легко висаджується з плазми на поверхню, де до нього приєднуються бактерії стафілокока або інші типи інфекції. Для запобігання висаджування бактерій поверхню

модифікували фосфонірованим поліуретаном. Для цього в ланцюжок поліуретану був вбудований ліганд фосфорілхолін.

3.2 Біосумісність

Біосумісність (англ. biocompatibility) - здатність матеріалу знаходитися в організмі пацієнта, не викликаючи побічних клінічних проявів і індукувати клітинний або тканинний відповідь, необхідний для досягнення оптимального терапевтичного ефекту.

Традиційно цей термін використовується в контексті імплантованих пристроїв для тривалого застосування в клінічних цілях. Спочатку основною вимогою до імплантованих матеріалів була безпечність, яка досягалася через їх хімічну і біологічну інертність. Матеріали повинні були бути нетоксичні, неконцерогенними, неалергенними, нетромбогенними і т. п. Цей список відсутніх властивостей і визначав поняття біосумісності. До матеріалів такого типу відносяться, наприклад, сплави металів на основі титану і платини, полімери на основі поліетилену і силікону [26].

Однак застосування «неживих» матеріалів дозволяє виконувати лише фізичні і механічні властивості органів, але не дозволяє відновити метаболічні функції. В останнє десятиліття відбулося фундаментальна зміна концепції відновної медицини: її метою стало не заміщення органу синтетичним матеріалом, а регенерація хворих тканин. Ключовим підходом в цьому напрямку є тканинна інженерія, покликана відновити орган через спрямовану і контрольовану стимуляцію потрібних клітин за допомогою молекулярних і механічних сигналів.

Важливим моментом є створення біорезорбного і біоактивного матриксу, здатного ініціювати і підтримувати регенерацію тканин. Найбільш перспективними конструкціями є матриксу на основі біополімерів (колагену, шовку, хітозану та ін.). З аlogenних (в тому числі, стовбуровими) клітинами

людини. Наноструктура багатьох матриксних матеріалів (наприклад, нанокомпозит гідрофобного і гідрофільного полімерів або укладання волокон із заданою структурою) визначає їх біологічні властивості.

Таким чином, в залежності від реакції тканини на імплантат можна виділити 4 категорії матеріалів:

- токсичні (вбивають навколишні тканини);
- інертні (навколо таких в організмі утворюється волокниста неприлегла тканину);
- біоактивні (виникає прилегла межповерхностная зв'язок матеріалу і тканини, інкапсуляція мінімальна);
- біодеградовані (матеріал у міру розчинення заміщається тканиною організму людини, продукти розчинення повинні бути нетоксичними).

Перераховані вище категорії матеріалів, за винятком токсичних, відносяться до класу біосумісних.

3.2 Біодеградовані полімери

При підборі матеріалу потрібно вибрати такий матеріал, який не потрібно буде видаляти з організму, адже йому необхідно розчинитися в ньому. Це виключає ризик занесення інфекцій, необхідність довгого відновлення та якісним подальшим діагностуванням місцем ви явлення онкопухлин.

Відповідно до стандарту ASTM D-5488-94d і європейським стандартом EN 13432, термін «біодеградовані» означає «здатні піддаватися розкладанню на вуглекислий газ, метан, воду, неорганічні з'єднання і біомасу».

Біодеградовані полімери це особливий тип полімерів який розкладається після використання за прямим призначенням, з утворенням природних побічних продуктів, таких як газу (CO_2 , N_2), вода, біомаса і неорганічні солі. Ці полімери бувають природними і синтетичними і здебільшого включають в

себе ефірні, складноефірні і амідні функціональні групи. Їх властивості і механізм розкладання визначаються їх структурою. Такі полімери часто отримують внаслідок реакцій поліконденсації, полімеризації з розкриттям кільця, з використанням металевих каталізаторів. біодеградуєчі полімери мають широку область застосування.

Є різні класифікації біодеградованих полімерів. Запропоновано класифікувати полімери відповідно до процесом їх синтезу:

1. Полімери отримані з біомаси, такі як агро-полімери, отримані з натуральних ресурсів (наприклад крохмаль або целюлоза).

2. Полімери отримані біотехнологічним способом (за допомогою мікробів) такі як полігідроксіалконоати.

3. Полімери синтезовані звичайним хімічним способом з мономерів отриманих з натуральних ресурсів такі як полілактид.

4. Полімери отримані з викопних ресурсів.

5. Потенціал біодеградованих полімерів визнається вченими вже довгий час, так як в майбутньому вони можуть стати цікавим способом для подолання нестачі нафтохімічних ресурсів. Викопні ресурси можуть бути частково замінені сільськогосподарськими, що так само скоротить викиди CO₂.

Серед таких матеріалів в полі зору фахівців знаходяться полілактид - рентген-прозорий, біосумісний, термопластичний, простий в стерилізації, що володіють після імплантації біодеградацією (в залежності від молекулярної маси) з утворенням CO₂ і H₂O - природних продуктів метаболічних процесів, що протікають в організмі.

При відборі матеріалу основних матеріалом був вибраний біодеградований полілактид із напиленням золота, титана та неіржавіючої сталі. Серед численних видів розкладаються полімерів найбільш перспективним у даний час є полілактид – біосумісний аліфатичний плієфір.

3.2 Полілактид

Полілактид - біосумісний, термопластичний біорегулюючий аліфатичний поліефір, мономером якого є молочна кислота. Даний полімер відноситься до класу біодергадованих. В останні роки виробництво таких полімерів безперервно зростає і прагне в міру можливості замінити полімерні матеріали, стійкі до впливу довкілля.

Ще одна перевага полілактиду полягає в тому, що його можна отримати з повністю поновлюваних природних матеріалів. Так як в складі полілактиду є складноефірна група, він може поступово гідролізуватися у відносно м'яких умовах. В процесі гідролізу полілактиду утворюється молочна кислота, тому вважається, що використання матеріалів на основі даного полімеру не зашкоджує біосфері.

Важливе застосування знаходять полілактид, до складу яких включені інші сомономером: карбонати, лактони, гліколід, так як введення цих сомономером в полілактид дозволяє варіювати в широких межах механічні властивості полімеру і його здатність до біорозкладання, щодозволяє використовувати його в медичних цілях.

Властивості полілактиду залежать від ізомерного складу температури і часу отримання, молекулярної маси. Полі-L-лактид (ПЛМК) є продуктом полімеризації L-лактид. ПЛМК має ступінь кристалічності близько 37%, температуру склування між 50-80 °C, інтервал температури плавлення 173-178 °C. Через стереорегулярність ланцюга оптично чисті Полілактид є полукристалічним.

Полілактид вже використовується в медицині, для виготовлення хірургічних ниток і обробки штифтів. Полімер в організмі розкладаються до найбезпечніших з'єднань - вуглекислого газу і води. Використовуючи полілактиду різної молекулярної маси можна варіювати швидкості біодеградації.

Полілактид може інкапсулювати молекули практично будь-якого розміру. Використовуючи варійовані молекулярні маси, різні концентрації розчинів полімеру, можна забезпечити отримання широкого кола покриттів з різними властивостями з подальшим вибором необхідних характеристик.

На сьогодні використання в медицині різних модифікацій полілактида і їх складових полімерних матеріалів схвалено FDA (Food and Drug Administration, США). Біополімери на основі полілактиду і їх композитів застосовують в якості фіксуючих пристроїв, гвинтів, скоб, штифтів, стрижнів для стабілізації переломів різної локалізації, в тому числі і на тлі остеопору.

3.3 Титан та його сплави

Найбільш затребуваними медициною марками титану є технічно чисті VT1-0, VT1-00, VT1-00св. У них майже не присутні домішки, кількість яких настільки незначний, що коливається в межах нульової похибки. Так, в марці VT1-0 міститься близько 99,35-99,75% чистого металу, а в марках VT1-00 і VT1-00св, відповідно, - 99,62-99,92% і 99,41-99,93 %.

На сьогоднішній день в медицині використовується широкий спектр титанових сплавів, різних за своїм хімічним складом, і механотехнологічними параметрами. Як легируючі добавки в них найчастіше використовуються Ta, Al, V, Mo, Mg, Cr, Si, Sn. До найбільш ефективних стабілізаторів можна зарахувати Zr, Au і метали платинової групи. При введенні в титан до 12% Zr його корозійностійкість збільшується на порядки. Досягти ж найбільшого ефекту вдається при додаванні в титан невеликої кількості Pt і платиноїдів Pd, Rh, Ru. Введення в Ti лише 0,25% даних елементів дозволяє на десятки порядків зменшити активність його взаємодії з киплять концентрованими H_2SO_4 і HCl [27].

Останнім часом все більш затребуваними для медичних потреб стають біомеханічні сумісні імпланти, матеріалом для виготовлення яких служать

нікелід титану TiNi. Причиною зростання популярності даного сплаву є властивий йому так званий ефект запам'ятовування форми (ЕЗФ). Його суть полягає в тому, що контрольний зразок, будучи деформованим при знижених температурах, здатний постійно зберігати знову знайдені обриси, а при подальшому нагріванні - відновлювати початкову конфігурацію, демонструючи при цьому надпружність. Нікелід-титанові конструкції незамінні, зокрема, при лікуванні хребетних травм і дистрофії опорно-рухового апарату.

3.4 Нержавіюча сталь

Даний матеріал незамінний у виготовленні величезного переліку найменування медичних інструментів і обладнання. Затребуваність в нержавіючій сталі зростає через постійне введення в медицину інноваційних технологій і удосконалення сучасних методів діагностики.

Нержавіюча сталь має низку унікальних характеристик, які підвищують її затребуваність в даній галузі:

- зносостійкість;
- стійкістю до агресивних середовищ;
- міцність;
- антикорозійні властивості;
- надійність в експлуатації.

Сталь марки AISI 316 підходить для виготовлення різноманітного медичного обладнання та інструментарію та має підвищену стійкість до впливу корозії завдяки високому вмісту молібдену.

Нержавіюча сталь марки AISI 316 використовується у виробництві ріжучих, колючих, зондуючих та інших інструментів. У кабінеті лікаря-хірурга є незамінні «помічники» у вигляді скальпелів, пил, гачків, затискачів та інших робочих інструментів, виготовлених з нержавіючої сталі даної марки [28].

Аустенітна сталь 316L має такий хімічний склад: Fe; <0,03 % C; 1 - 18,5% Cr; 10 – 14 % Ni; 2 – 3 % Mo; <2% Mn; <1% Si; <0,045% P; <0,03% S.

Застосування неіржавіючої сталі в клінічній практиці обмежене через свою феромагнітну природу і низьку щільність.

3.5 Тантал

Тантал є одним з кращих металевих біоінертних матеріалів. Це твердий, пластичний, високо хімічно стійкий матеріал, який утворює компактний пасивний оксидний шар з гарною адгезією, що полегшує вrostання в кістки. Тантал демонструє відсутність запальних реакцій, незалежно від позиції імплантата, типу тканин і форми імплантатів. Титан і сталь, що використовуються в якості імплантів, необхідно очищати від шкідливих для організму легируючих добавок і домішок, що досить складно досягти практично. Залежно від застосування, танталових імплантів можуть бути в об'ємній формі (як правило, пористі) і у вигляді покриття [29].

Тантал має хорошу біосумісність і високу корозійну стійкість, але чисто танталові стенти гірше, ніж стенти з нержавіючих сталей. Головна причина цього - більш низькі механічні властивості в порівнянні з нержавіючими сталями. Межа плинності танталу близький до межі міцності, через це танталові стенти мають високу ймовірність поломки під час розгортання. У медичній техніці він використовується як рентгеноконтрастна речовина або в виробництві імплантатів і кісткових замінників.

Тантал - один з небагатьох матеріалів, прийнятних для вирішення проблем біосумісності і рентгеноконтрастності матеріалів, однак механічні характеристики цього матеріалу часто не задовольняють необхідні вимоги. Низька міцність і пластичність також стримують застосування танталу в якості імплантів.

3.6 Кобальтохромовий сплав

Кобальт-хромові сплави широко використовуються в медицині та стоматології. Завдяки високій твердості ці сплави застосовуються для виготовлення зубних протезів. Ще один фактор - біосумісність сплавів. Будучи жорстким матеріалом, кобальт-хром зазвичай використовується для лиття і не піддається механічній обробці. Інші можливості застосування кобальт-хромових сплавів - виготовлення протезів та імплантатів тазостегнових або колінних суглобів [30].

Поряд з достоїнствами цих сплавів виявлено і значні недоліки. Так, наприклад, висока твердість викликає труднощі при їх використанні. Висока температура плавлення, велика усадка при затвердінні вимагають потужних ливарних установок і спеціальних формувальних мас, що володіють компенсаційними властивостями, низька текучість не дозволяє одержувати тонку лиття.

Сплави композиції кобальт-хром містять в своєму складі 40 - 60% кобальту і 20 - 30% хрому.

3.7 Золото

Золото давно застосовувалося в медичних цілях. Одне з унікальних властивостей золота - біосумісність з організмом. Воно не токсичне, не викликає роздратування або алергії і ще в стародавні часи його застосовували в медицині як антибактеріальний засіб. Справа в тому, що людський організм і сам по собі містить золото - приблизно 4-5 мкг відповідних 550 пробі. Сьогодні основні медичні напрямки, де застосовується золото, - стоматологія, косметологія і фармацевтика [31].

Застосування золота в медицині сьогодні складно назвати масовим явищем, але в міру розвитку імплантної хірургії цей матеріал може стати провідним сировиною для виготовлення різних компонентів для імплантації в організм людини. Індустрія краси теж не залишить поза увагою цей «чарівний» омолоджуючий метал, що володіє привабливою аурую. Однак в будь-якому випадку очікувати особливих чудес в цій області від золота не варто - все-таки цей хімічний елемент покликаний всією історією нашої цивілізації служити мірилом і інструментом світової економіки.

3.8 Вакуумне наплення медичних виробів

Вакуумне наплення (PVD) - наплення конденсацією з парової (газової) фази) — група методів наплення покриттів (тонких плівок) у вакуумі, при яких покриття отримується шляхом прямої конденсації пари матеріалу, що наноситься [32].

PVD-покриття все частіше використовуються виробниками медичних виробів, що зовні відрізняє їх від інших подібних виробів і покращує їх характеристики, оскільки тверді інертні покриття біосумісні і не вступають в реакції з кістками, тканинами і фізіологічними рідинами.

Вироби з напленням знижують ступінь стирання між дотичними компонентами з нержавіючої сталі і сприяють запобіганню окислення і корозії.

Катодно-дугове осадження - це процес, в якому різні метали випаровуються з твердого вихідного матеріалу всередині вакуумної камери за допомогою вакуумної дуги. Випаровані метали (наприклад, титан, хром, цирконій, алюміній і різні сплави) вступають в реакцію з газом (як правило, азот і / або вуглецевмісний газ) і утворюють матеріал покриття, який конденсується на покриваються деталях. Процес катодно-дугового осадження

забезпечує високий рівень іонізації металу (більше 95%), що сприяє гарній адгезії металу до матеріалу підкладки.

Даний процес зазвичай має широкий діапазон робочих режимів, що дозволяє наносити якісні покриття з використанням різних технологічних параметрів. Інші процеси нанесення покриттів, такий як іонне розпилення, не так надійні і мають менші діапазонами робочих режимів, що ускладнює стабільне отримання якісних покриттів.

Щоб домогтися гарної адгезії покриття, вкрай важливо, щоб перед нанесенням деталі були чистими. Поверхні деталей необхідно очистити від оксидів, слідів електроерозійної обробки і органічних плівок, оскільки такі забруднення можуть несприятливо позначитися на якості покриття. Щоб видалити забруднення перед нанесенням покриттів, компанії використовують такі методи, як полірування, галтівка, кислотне травлення, а також піскоструминне та дробеструйна обробка скляної дробом.

PVD-покриття дуже тонкі (від 0,0001 до 0,0005 дюйма) і, як правило, повторюють оригінальну поверхню деталі (якщо використовується абразивне очищення). Найкращі результати отримують, коли поверхні гладкі. Відшліфовані або відполіровані поверхні часто дають кращі результати, ніж матовані або оброблені дробеструминне. Якщо на певних ділянках деталі повинні бути матові поверхні, краще, щоб покритчик створив цю текстуру на деталі. Якщо текстурою займається постачальник деталі, це призведе до забруднень даної області, що потребують додаткової обробки і додаткових витрат, на які постачальник не розраховував.

Найбільш поширене покриття - це нітрид титану (TiN) товщиною від 0,0001 до 0,0002 дюйма, з твердістю по Віккерсу від 2400 до 2600 HV, золотого кольору. На другому місці серед покриттів для медичних виробів - нітрид титану-алюмінію (AlTiN), який часто називають чорним нітридом або чорним титановим покриттям. Його товщина становить від 0,0001 до 0,0002 дюйма, твердість по Віккерсу - від 4000 до 4200 HV, колір - деревне вугілля / чорний.

Два інших покриття для медичних виробів, які пропонує компанія, це нітрид хрому (CrN) і Alpha. Товщина CrN становить від 0,0001 до 0,0005 дюйма, твердість по Віккерсу - від 2200 до 2400 HV, колір - сріблястий. Alpha - це багатошарове покриття з нітридом цирконію (ZrN) в якості верхнього шару; колір - сріблясто-золотистий. Його товщина становить від 0,0001 до 0,0002 дюйма, воно володіє найбільшою твердістю по Віккерсу - від 4400 до 4600 HV.

На відміну від хімічного осадження з газової фази, при вакуумному напиленні покриття наносяться при набагато нижчій температурі, а деталі не потрібно знову нагрівати після нанесення. Крім того, PVD-покриття повторюють оригінальні контури поверхні деталі, а при хімічному парофазного осадження виходить матове покриття, якщо деталь не відполірувати після нанесення. Покриття, нанесені методом вакуумного напилення, виявляються більш зносостійкими, ніж при анодуванні, краще зберігають властивості та мають гарну біосумісність.

Висновки до розділу 3

Таким чином, розглянувши основні дані про рентгеноконтрастні та біосумісні матеріали, які можна використовувати в медицині, було обрано дослідити навігаційні ендо-імпланти таких матеріалів як: за основу мітки було обрано біосумісний біодеградований полілактид з напиленням, а саме: титанове, неіржавіючої сталі, танталове, кобальтохромове та золоте методом вакуумного напилення.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ МАТЕРІАЛІВ

4.1 3D – модель та метод введення маркерів

3D – модель маркерів (рис. 4.1) для проведення променевої терапії побудована в програмному забезпеченні SolidWorks 2018.

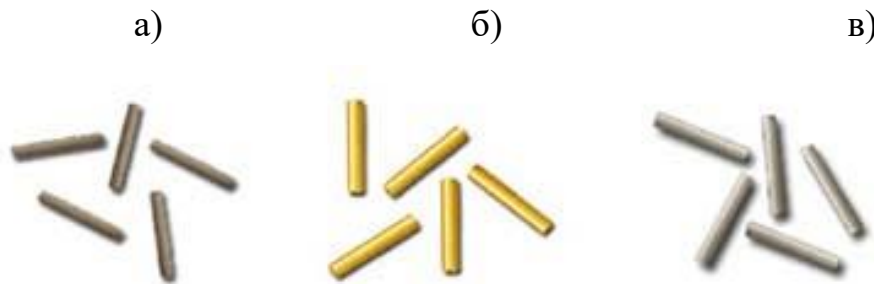


Рисунок 4.1 - 3D - модель мітки: а) основа – полілактид, напилення - титан, б) основа – полілактид, напилення – золото, в) основа – полілактид, напилення – неіржавіюча сталь

На етапі підготовки пацієнта до променевого лікування в орган встановлюють мітки кількістю від 3 до 5 штук (рис. 4.2). Точність наведення (прецизійність) досягається за рахунок генерації безлічі пучків випромінювання - до 100, і жорсткої прив'язки до органу-мішені [32]. Це дозволяє уникати опромінення оточуючих тканин, органів і систем і розвитку ускладнень, з одного боку. З іншого - збільшити дозу опромінення, відповідно підвищити і ефект лікування.

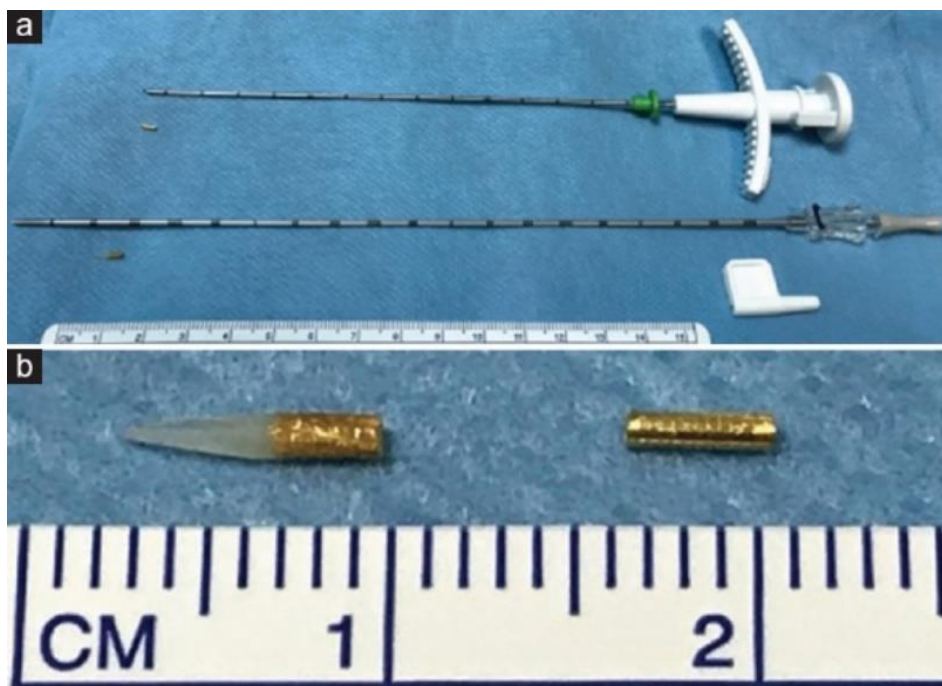


Рисунок 4.2 – а) голка для введення маркера; б) виготовлені маркери розмірами 2–5 мм у довжину та 1-1,5 мм в діаметрі циліндричної форми з напиленням 24 – каратного золота

Мітки на етапі підготовки пацієнта до променевого лікування вводять в пухлину шляхом пункції тонкою голкою під місцевому знеболенню під контролем ультразвукового сканера чи комп'ютерної томографії в різних проекціях для подальшої просторової візуалізації мішені. Ми вводили виготовлені мітки в живу тканину та проводили КТ - діагностику цієї тканини з подальшим вилучення результатів та накладанні їх на реальні знімки однієї з клінічних практик.

Необхідні мітки були розроблені на базі проходження практики.

4.2 Порівняльна характеристика маркерів різних матеріалів

За основу маркера було обрано полілактид - це біосумісний, термопластичний біордеградуєчий аліфатичний поліефір, мономером якого є молочна кислота. Даний полімер відноситься до класу біодергадованих. В

останні роки виробництво таких полімерів безперервно зростає і прагне в міру можливості замінити полімерні матеріали, стійкі до впливу довкілля.

Полімер в організмі розкладаються на вуглекислий газ і воду. Використовуючи полілактиду різної молекулярної маси можна варіювати швидкості біодеградації.

Полілактид показує відмінну біодеградованість та біосумісність (лише інколи, у 1,2% пацієнтів присутні незначні запальні процеси), але в нього відсутня рентгеноконтрастність, тому для якісного 3D - зображення при КТ необхідно використовувати рентгеноконтрастне наплення певного матеріалу.

Для наплення було обрано декілька рентгеноконтрастних матеріалів:

- титан;
- неіржавіюча сталь;
- тантал;
- кобальтохромовий сплав;
- золото.

Дослідженню поведінку полілактиду з напленням титана при проведенні КТ в живій тканині. При накладанні КТ – зображень живої тканини з мітками на МРТ – зображення передміхурової залози - зображення без артефактів (рис. 4.3, рис.4.4).

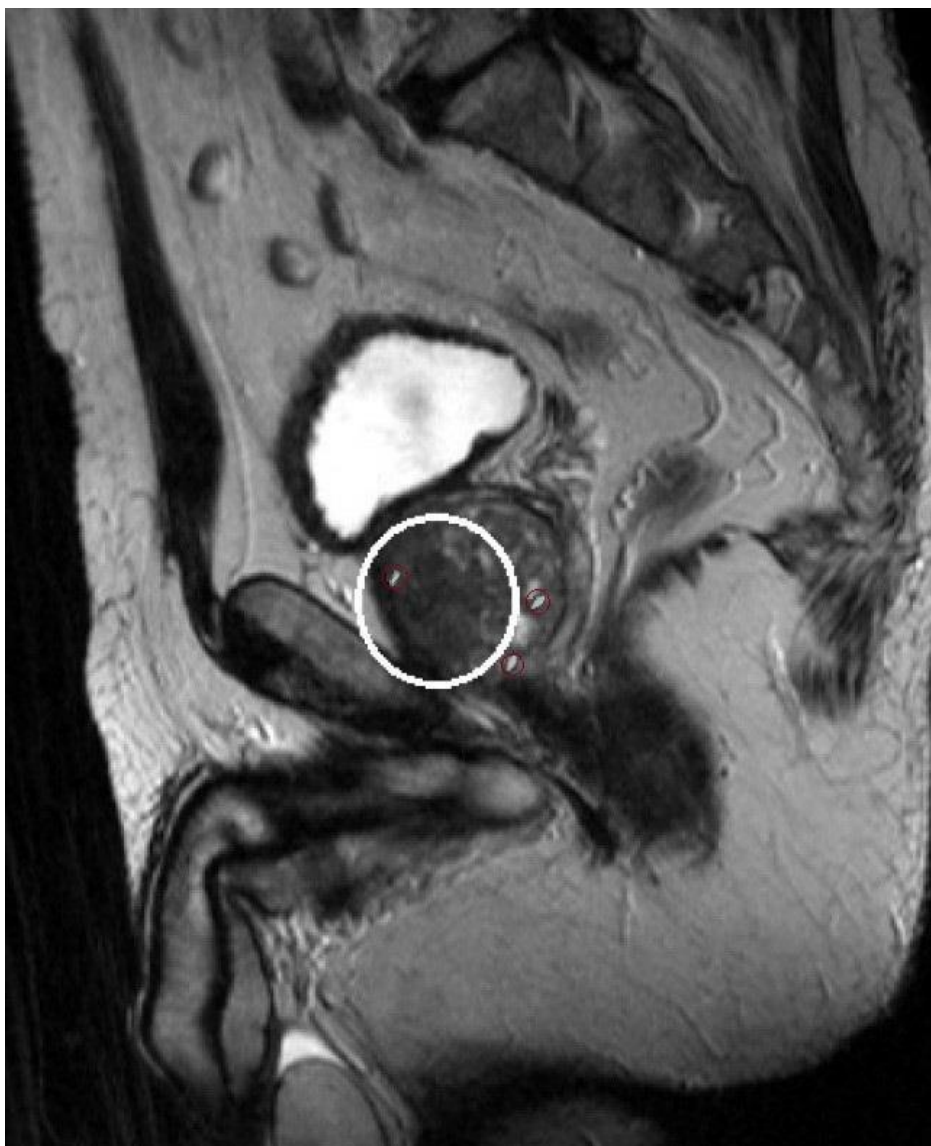


Рисунок 4.3 – Маркери з титановим напиленням (сагітальна проекція)

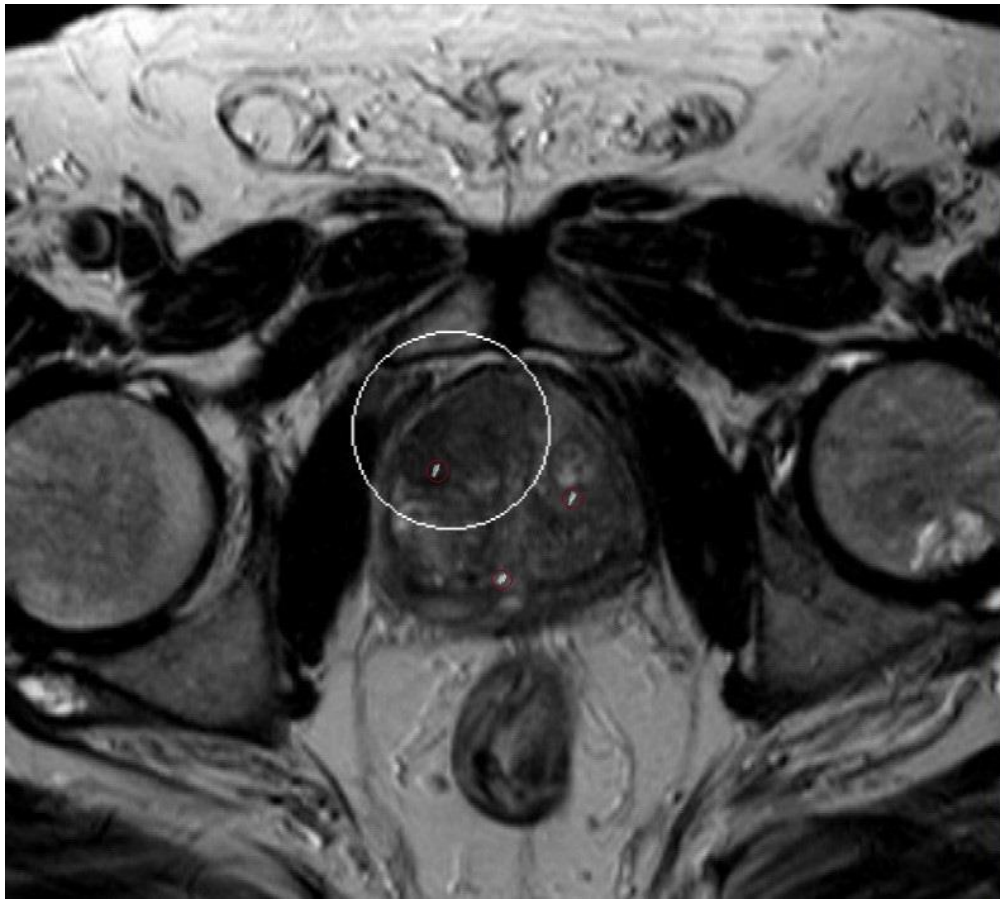


Рисунок 4.4 – Маркери з титановим напиленням (аксіальна проекція)

Досліджено поведінку полілактиду з напиленням неіржавіючої сталі при проведенні КТ в живій тканині. Клінічне застосування неіржавіючої сталі обмежене феромагнітної природою сплаву і низькою щільністю. Ці властивості роблять неіржавіючу сталь видимою при проведенні КТ (рис. 4.5, рис. 4.6), але з невеликою контрастністю.

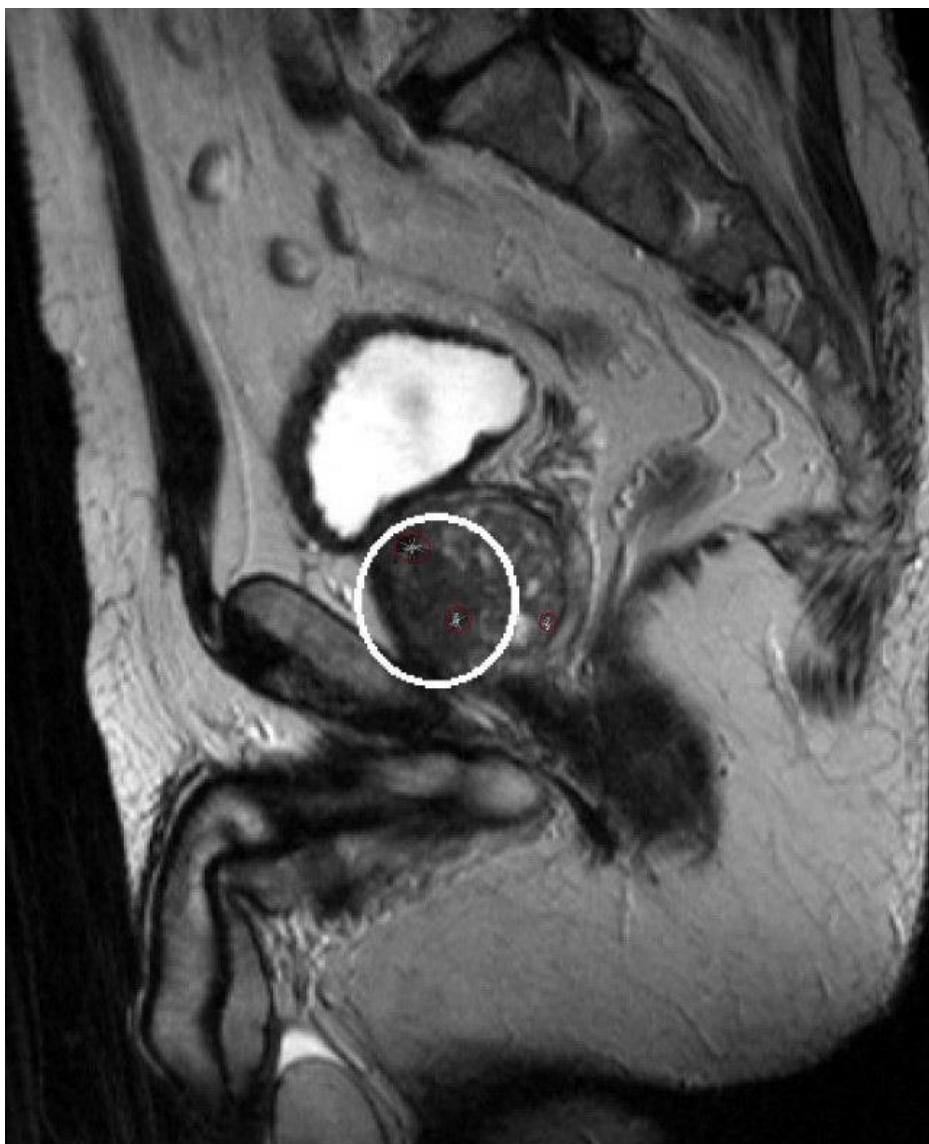


Рисунок 4.5 – Маркери з напленням неіржавіючої сталі
(сагітальна проекція)

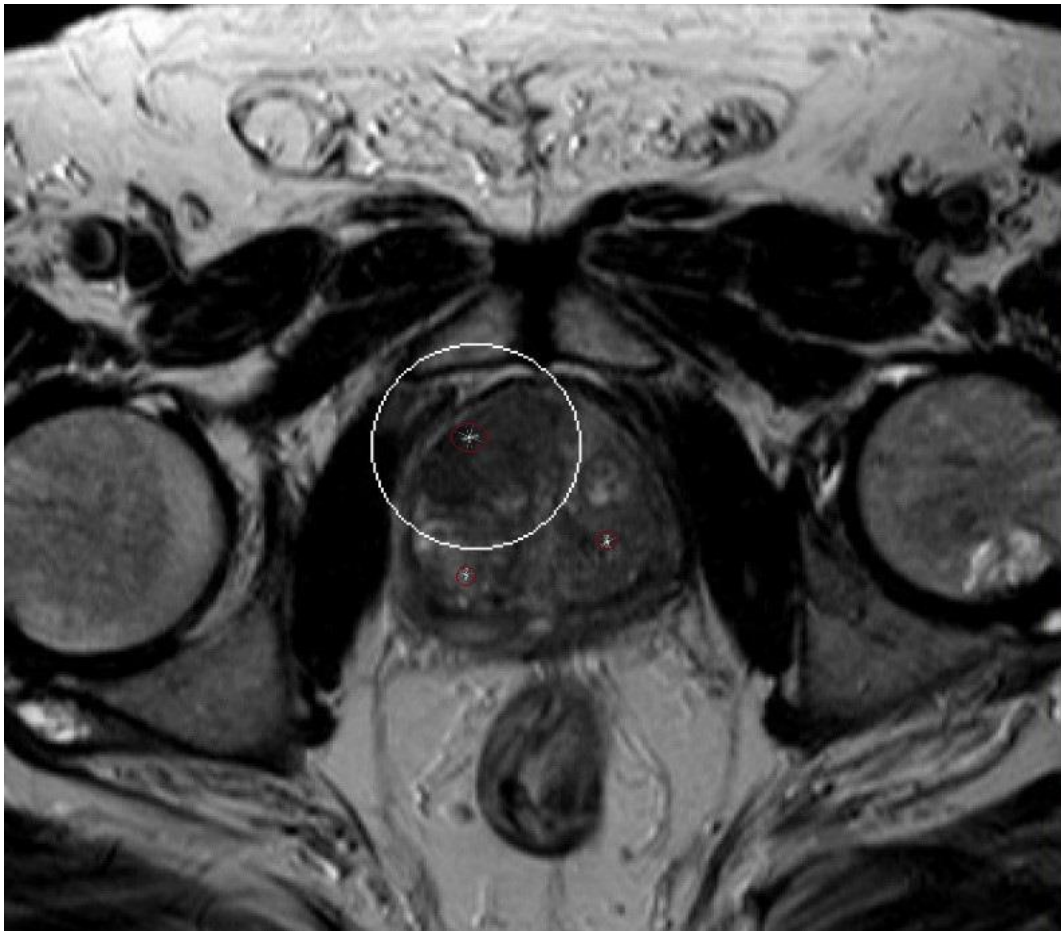


Рисунок 4.6 – Маркери з напленням неіржавіючої сталі
(аксіальна проекція)

Досліджено поведінку полілактиду з напленням танталу при проведенні КТ в живій тканині. Його відмінно видно на 3D - зображеннях при проведенні КТ, але інколи можливі артефакти на знімках. Комерційні можливості танталових виробів набагато менші, чим вироби з неіржавіючої сталі чи інших матеріалах.

Методом накладання КТ – знімків та МРТ – знімку ми можемо побачити деякі незначні артефакти, тому використовувати тантал для маркерів недоцільно (рис.4.7, рис. 4.8).

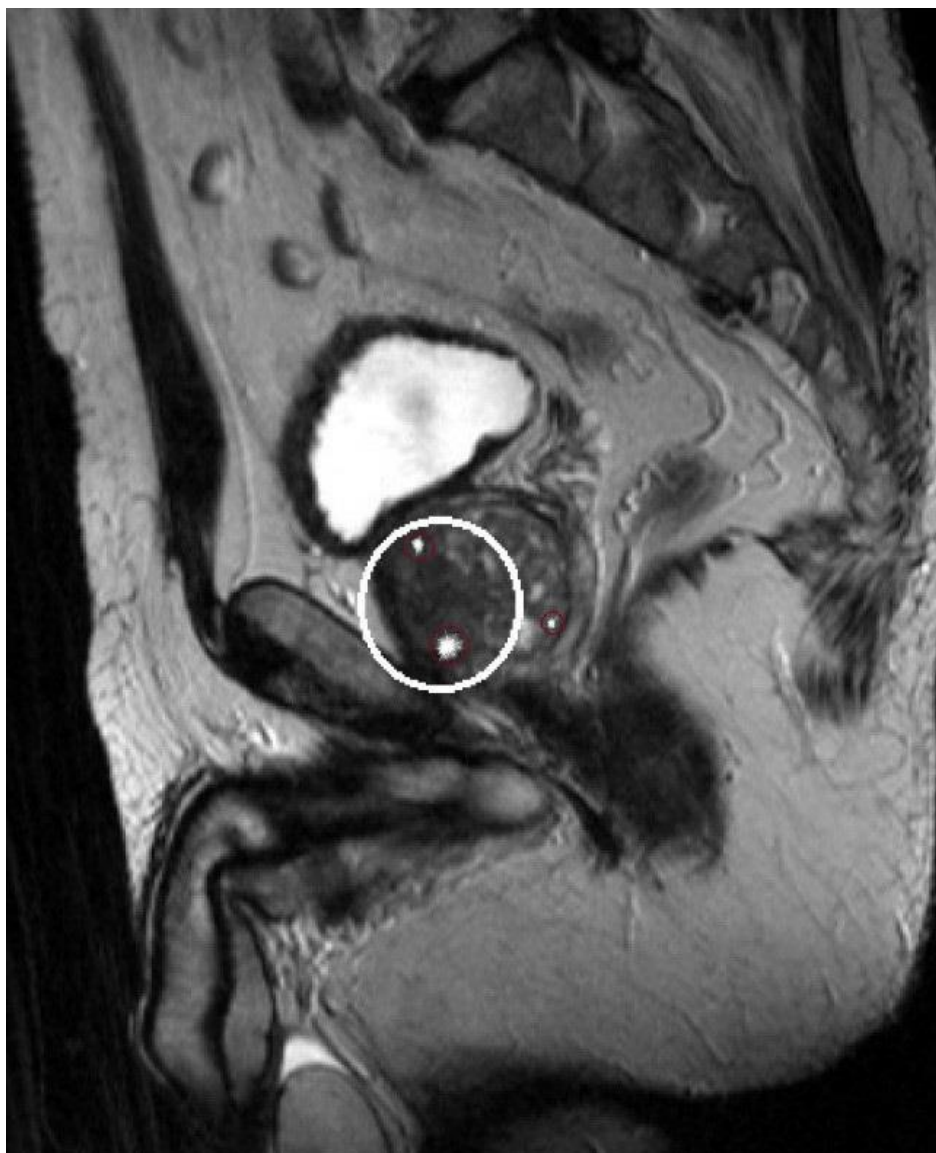


Рисунок 4.7 – Маркери з напленням танталу
(сагітальна проекція)

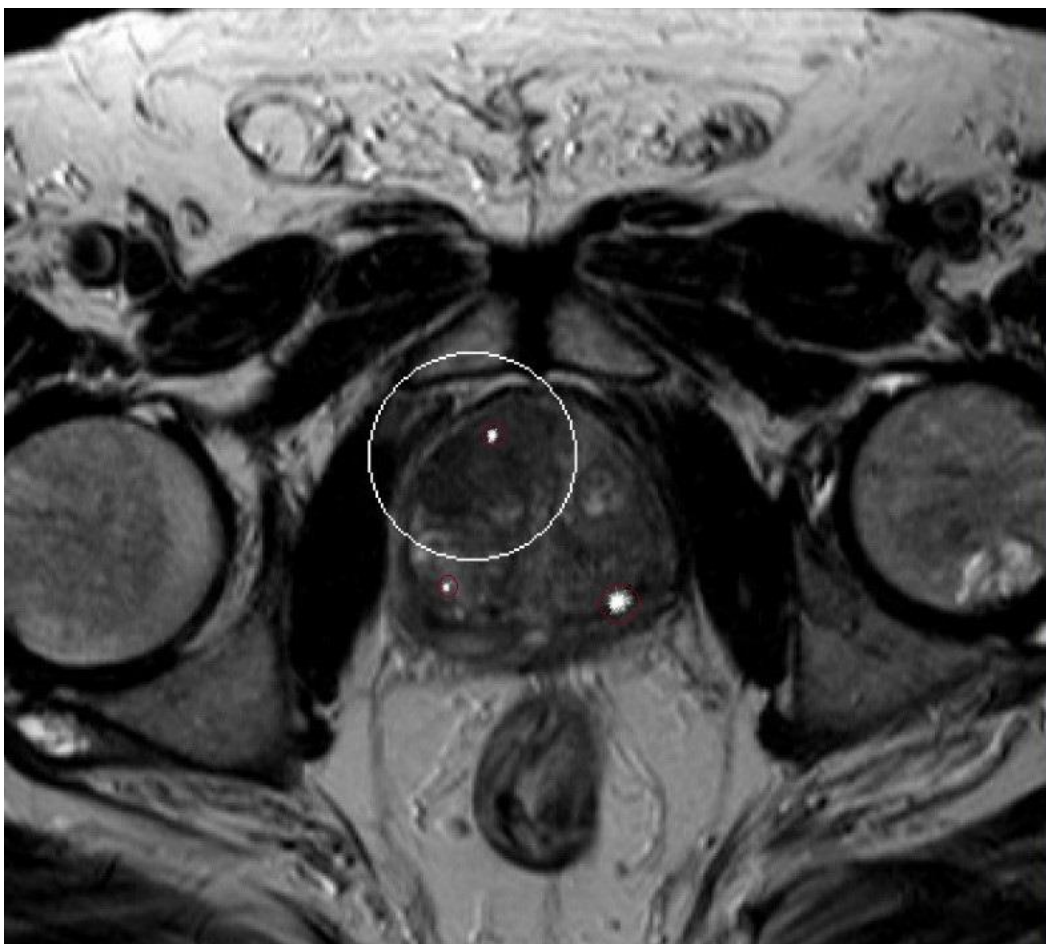


Рисунок 4.8 – Маркери з напленням танталу
(аксіальна проекція)

Досліджено поведінку полілактиду з кобальтовим напленням при проведенні КТ в живій тканині (рис. 4.9, рис. 4.10).

Методом накладання КТ – знімків та МРТ – знімку ми можемо побачити зображення без артефактів.

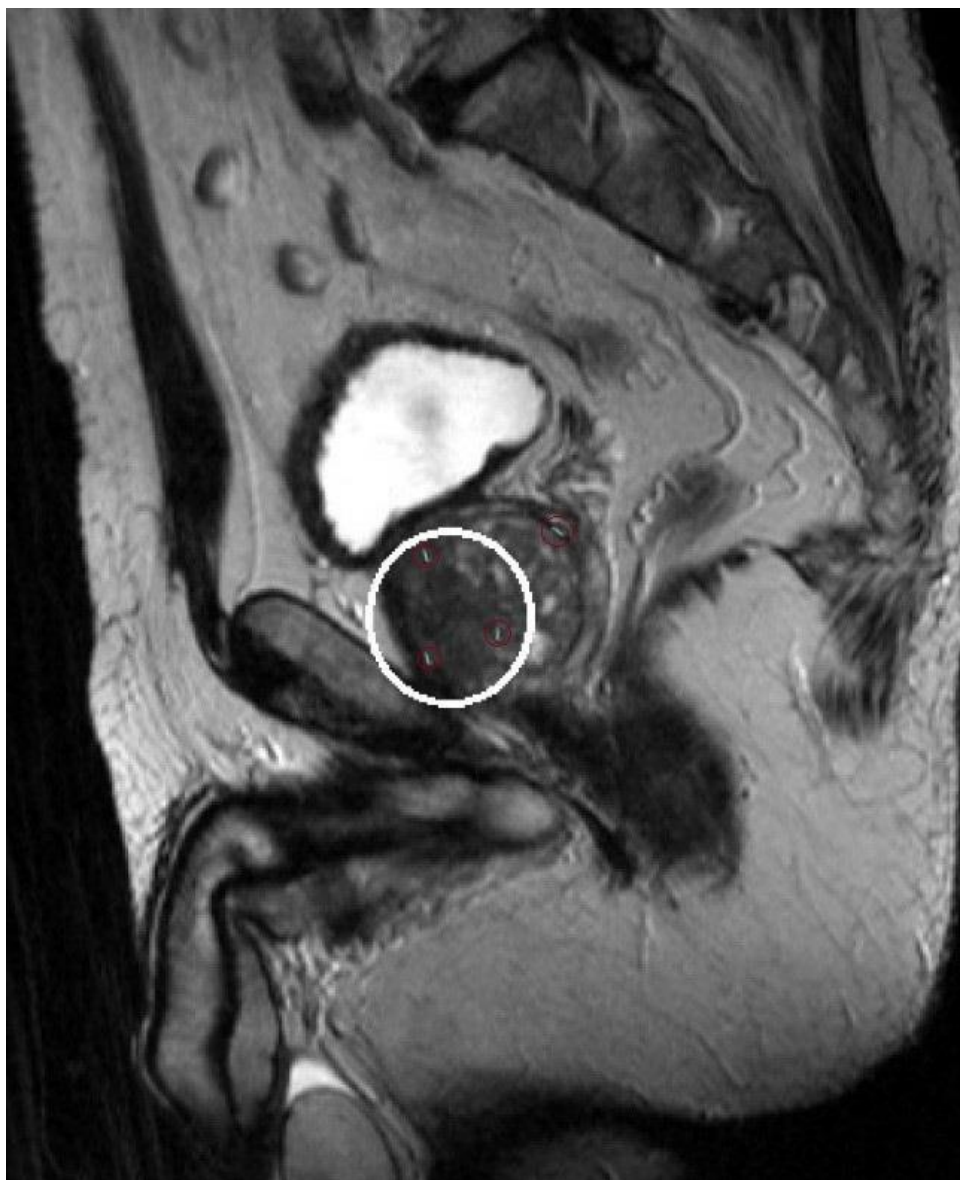


Рисунок 4.9 – Маркери з кобальто – хромовим напиленням
(сагітальна проекція)

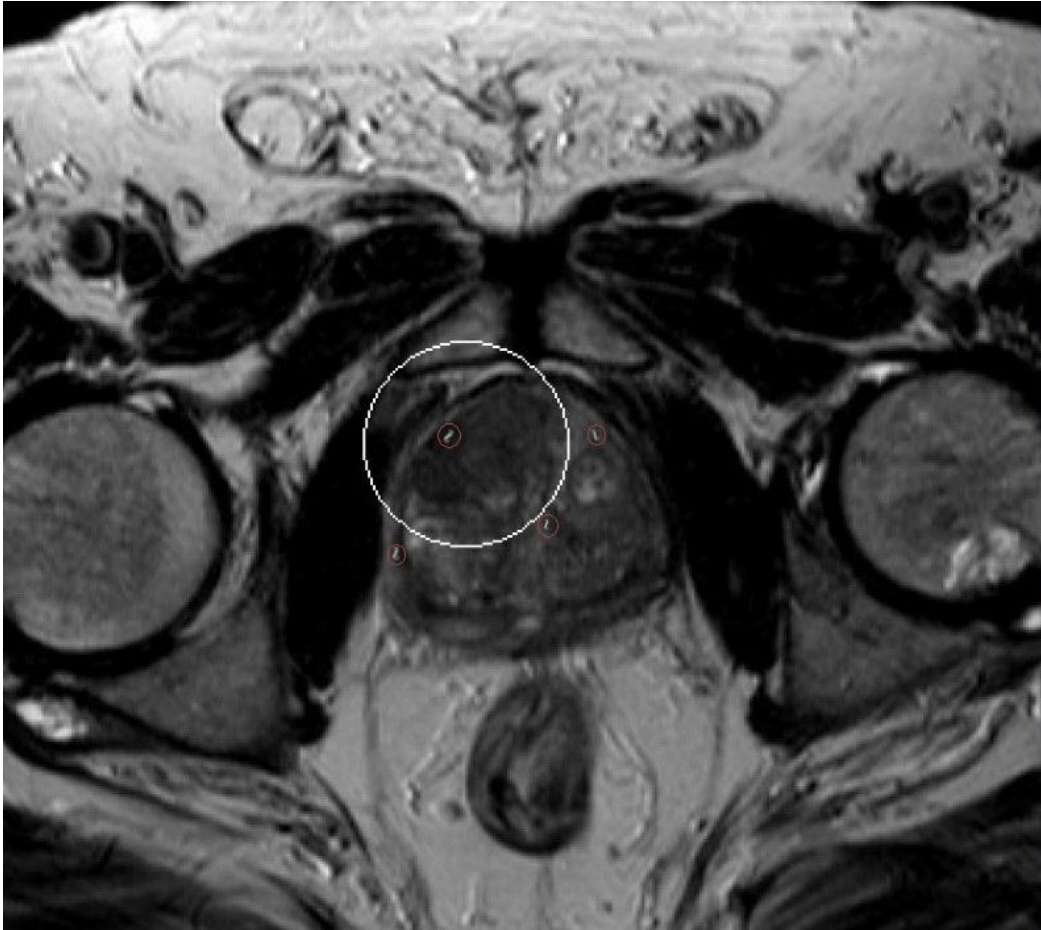


Рисунок 4.10 – Маркери з кобальто – хромовим напиленням
(аксіальна проекція)

Дослідженню поведінку полілактиду з золотим напиленням при проведенні КТ в живій тканині.

Методом накладання КТ – знімків та МРТ – знімку ми можемо рентгеноконтастні маркери, але використовувати такі мітки економічно не вигідно (рис. 4.11, рис. 4.12).

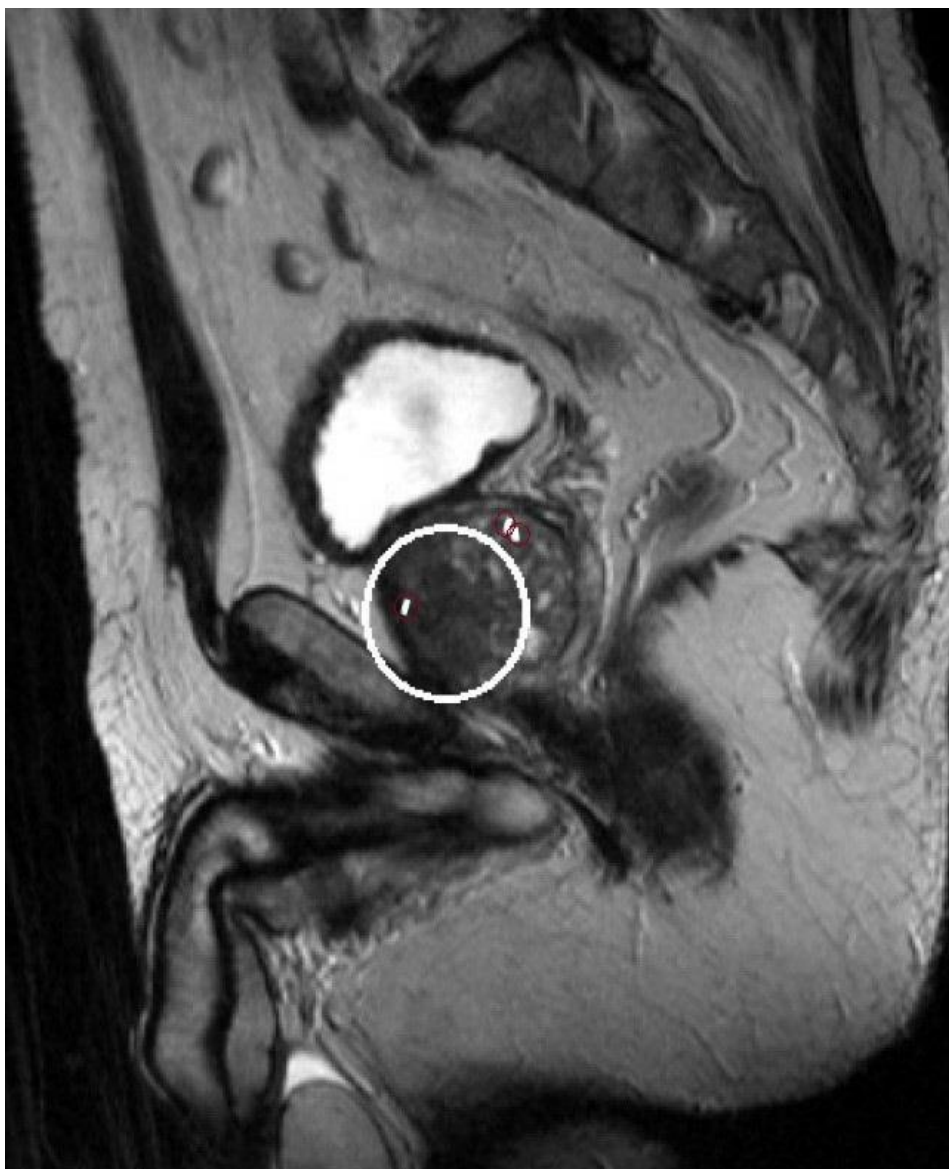


Рисунок 4.9 – Маркери з золотим напиленням
(сагітальна проекція)

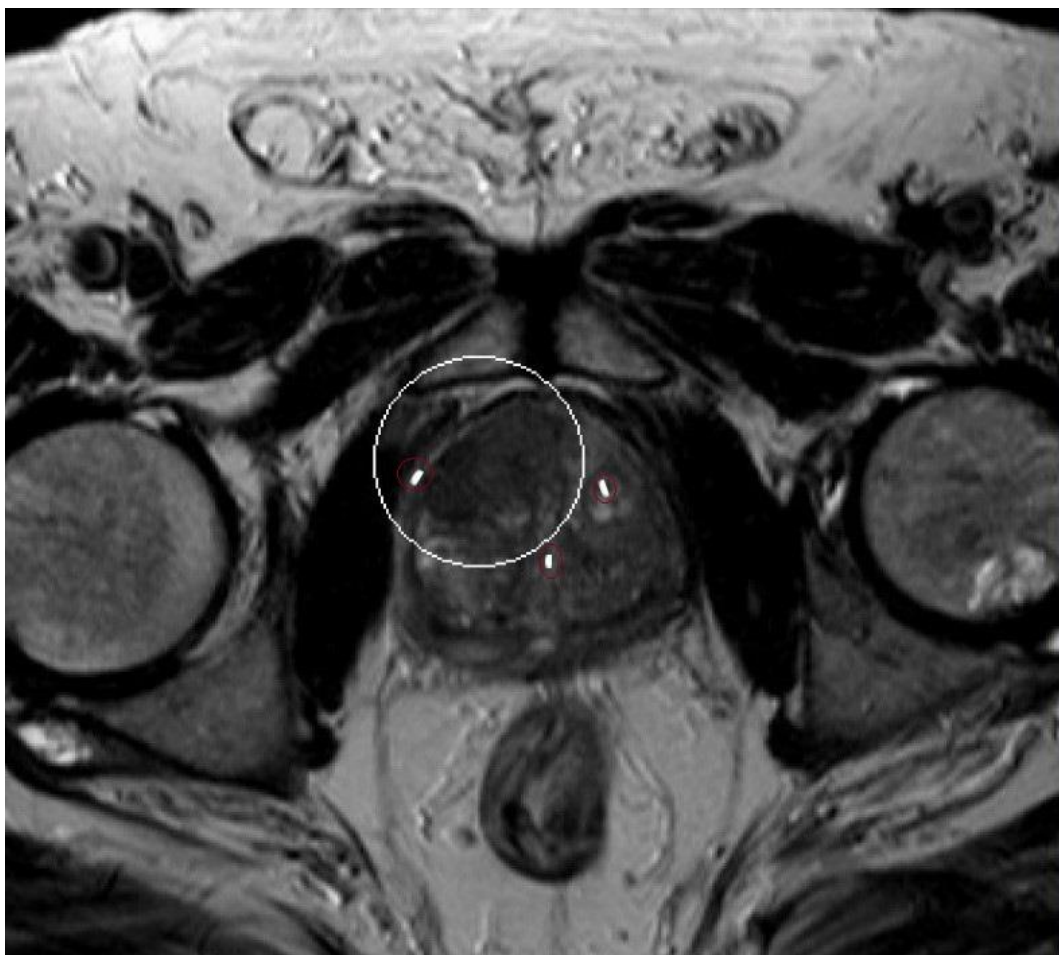


Рисунок 4.10 – Маркери з золотим напленням
(аксіальна проекція)

В наступних таблицях (Табл. 4.1, Табл. 4.2) представлена їх порівняльна характеристика на основі теоретичних та отриманих даних.

Таблиця 4.1 – Порівняльна характеристика матеріалів для наплення

Матеріал	Рентгено-контрастність	Біосумісність	Можливі артефакти	Біодеградованість
Титан	0,7	+	-	+
Неіржавіюча сталь	0,35	+	+	+
Тантал	0,75	+	+	+
Кобальтохромовий сплав	0,6	+	-	+
Золото	0,65	+	-	+

Таблиця 4.2 – Хімічний склад та щільність матеріалів

Матеріал	Склад	Щільність
Титан	Ti	4,54 г/см ³
Неіржавіюча сталь	C+Si+Mu+P+S+Cr+Ni+M	7,89 г/см ³
Тантал	Ta	16,65 г/см ³
Кобальтохромовий сплав	Co+Cr+Mo	8,8 г/см ³
Золото	Ni+Ti+Zn+Cu	4,5 г/см ³

На основі практично отриманих даних, ми можемо сказати, що щільність на впливає на рентгенконтрастність матеріалу та можливі артефакти.

Висновки до розділу 3

В процесі роботи було сконструйовано навігації ендо-імпланти з полалктиду та таким напиленням як: титан, неіржавіюча сталь, тантал, кобальтохромовий сплав та золото. В ході експериментальних досліджень було проведено КТ – діагностику вибраних матеріалів в живій тканині та досліджено рентгенконтрастність матеріалів, наявність артефактів, спосіб введення імплантів після накладання КТ – зображень живої тканини з мітками на МРТ – зображення передміхурової залози з онкопатологією для отримання дійсного можливого клінічного зображення при використанні того чи іншого матеріалу для передпроменевого етапу променевої терапії. Найкращим матеріалом для мітки можна вважати титан та кобальтохромовий сплав, вважаючи, що рентгеноконтрастність титана становить 0,7, то доцільніше використовувати саме цей матеріал.

РОЗДІЛ 5

СТАРТАП-ПРОЄКТ

5.1 Резюме проєкту

Розроблені мітки можна використовувати для пацієнтів з пухлинами, що змінюють свої координати (місцезнаходження в організмі) під час сеансу в процесі дихання та між процедурами протягом 2-3 тижнів (5-7 сеансів), тобто для пухлин в легенях, нирках, печінці, яєчниках, передміхуровій залозі. Завдяки цим міткам лікар досить точно візуалізує пухлини, що дозволяє системі проводити високоточну навігацію та чітко підводити пучки випромінювання до пухлини не пошкоджуючи прилеглі здорові тканини. Гарну візуалізацію пухлин отримують завдяки розміщенню міток в мішені під різними кутами в різних площинах. Тож для однієї пухлини використовують від 3 до 5 міток в діаметрі 0.4, 0.8, 1.2 мм та довжиною 3-7 мм (в залежності від об'єму пухлини).

Переваги та унікальність цих міток полягає в тому, що вони є біорозкладні через 3-4 тижні з моменту їх розміщення та звичайно рентгенконтрастні. На світовому ринку розроблені та використовуються тільки золоті маркери, які залишаються в організмі пацієнта.

Високий дохід проєкта полягає у високій ринковій ціні та достатньо низькій собівартості. Вартість однієї мітки – 150 - 250 \$.

Автор проєкту достатньо обізнаний в сфері променевої терапії, топометричної підготовки, має компетентні навички для створення міток.

5.2 Організація проєкту

Для реалізації проєкту проведення процедури виготовлення було проведено на базі ТОВ «УМТ+» та практичне дослідження готових міток на базі медичного закладу з лінійним прискорювачем. Створення продукту –

осінь 2020 року, початок клінічних перевірок – вересень 2020 року. На розроблені мітки оформлений акт впровадження.

5.3 Канва бізнес-моделі проєкту

Таблиця 5.1 – Бізнес – модель проєкту

Ключові партнери	Ключі види діяльності	Ціннісні пропозиції	Взаємовідносини зі споживачами	Споживчі сегменти
<ul style="list-style-type: none">- Приватні медичні центри, державні обласні та міські онкодиспансери.- Основні ресурси – реальні клінічні знімки, КТ-обладнання	<ul style="list-style-type: none">- випуск продукції конкурентноспроможної на світовому ринку;- розробка та дизай міток- поліпшення якості життя після проведення курсів лікування променевої терапії	<ul style="list-style-type: none">- створення продукту, який сам розчиняється в організмі та виводиться природнім шляхом;- покращення існуючих міток шляхом подальшого усунення його з організму;- швидка доставка міток безпосередньо в медичний заклад, аніж в інших виробників за рахунок територіальних масштабів	<ul style="list-style-type: none">- відкриті відносини зі споживачем- особлива персональна підтримка	<ul style="list-style-type: none">- медичні заклади;- компанії, що займаються продажами медичного обладнання
	Ключові ресурси <ul style="list-style-type: none">- матеріальні ресурси;- прямий збут через прямі переговори		Канали збуту <ul style="list-style-type: none">- напряду- через посередників	
Структура витрат <ul style="list-style-type: none">- Дослідження;- Закупка матеріалів;- Розробка;- Виробництво;- Програмне забезпечення для підбору міток для певної клінічної картини;- Витрати на оплату праці;- Витрати та транспортну доставку споживачам готової продукції			Потоки надходження доходів <ul style="list-style-type: none">- Доходи від продажу прав власності на матеріальний продукт, тобто міток	

5.4 Ключові види діяльності проєкту

Вид проєкту за характером інновації:

- дослідно-конструкторська робота (дослідження та проєктування різних розмірів та об'ємів міток в залежності від розмір та локалізації пухлин);
- дослідно-технологічна робота (дослідження рентгенконтрастності міток та встановлення залежності кількості міток на певний об'єм мішені);
- освоєння випуску нової продукції (реалізація нових міток споживачам шляхом прямих переговорів, проведення презентацій та захисту результатів досліджень);
- запровадження нової технології (запровадження нових міток, які в результаті біорозчинні в організмі).

Спрямованість проєкту:

- випуск продукції, конкурентоспроможної на вітчизняному ринку (на вітчизняному ринку немає конкурентів);
- випуск продукції, конкурентоспроможної на світовому ринку (на світовому ринку існує тільки 2 компанії по виготовленню міток із золота);
- поліпшення якості продукції, що випускається (шляхом біорозчинності після всіх етапів лікування);
- збільшення обсягів виробництва
- економія матеріалів (сировини)
- збільшення продуктивності та поліпшення умов праці (легше виготовлення біорозчинних міток, в результаті чого збільшується продуктивність виготовлення)
- поліпшення постлікувального періоду хворих.

Висновки щодо науково-технічного рівня ідеї:

- немає аналогів в світі (краща по властивостям за існуючі в світі мітки);
- на рівні кращих світових аналогів (рентгенконтрастність);

- немає аналогів в Україні.

5.5 Основні бізнес-процеси проєкту

Таблиця 5.2 – Бізнес – процеси проєкту

Група процесів	Бізнес-процес	Ступінь опрацювання бізнес-процесу	
		є реалізованим	буде реалізованим
Розробка продукції	розробка та конструювання продукції		+
	розробка і конструювання процесу		+
	технологічна підготовка виробництва		+
Вимоги споживачів	дослідження розвитку ринку	+	
	організація маркетингу і продажів	+	
	тендерне розміщення замовлень		+
Виконання замовлень	забезпечення і матеріально-технічний збут		+
	планування і управління виробництвом		+
	виробництво продукції		+
	розподіл продукції і логістика		+
Обслуговування споживача	післяпродажне обслуговування		+
	повернення продукції		+

5.6 Ціннісні пропозиції та спостерігачі

Ціннісна пропозиція – сукупність переваг, які проєкт може запропонувати споживачу.

Характер формування споживчої цінності проєкту:

- покращення задоволення існуючих потреб (покращення міток для посттерапевтичного життя);
- здешевлення задоволення існуючих потреб (менша вартість

реалізованих міток, аніж в конкурентах);

– формування та задоволення нових потреб (задоволення потреби вилучення міток з організму).

Таблиця 5.3 - Ідея проєкту

Зміст ідеї	Напрямки застосування	Сегменти споживачів	Цінність для споживачів
Розробка біорозчинних внутрішніх міток для топоцентричної підготовки в променевої терапії	1. Покращення посттерапевтичного життя пацієнтів	Лікарі (медичні заклади)	Покращення життя шляхом біорозчинності Полегшена діагностика області, в якій була наявна онкопатологія
	2. Полегшена діагностика пацієнтів		
	3. Підвищена якість міток	2. Компанії, що займаються продажами медичного обладнання	Наявна нова технологічна розробка

Таблиця 5.2 – Аналіз ідеї

№	Техніко-економічні характеристики ідеї	Продукція конкурентів			W (слабка сторона)	S (сильна сторона)
		Мій проєкт	Кон-т 1 GLRAD	Кон-т 2 SIEM		
1.	Етап реалізації міток	Ідея та дослідження	Наявність міток	Наявність міток	Проєкт знаходиться на етапі розробки	Наявність нової технології
3.	Технічні характеристики	Біорозчинні матеріали різних розмірів	Матеріал - золото	Матеріал – золото (наявні різні розміри)		Створення міток для різних об'єктів шляхом розширення вибору розмірів міток
4.	Територіальна реалізація	Вітчизняний	Світ	Світ	Проєкт буде реалізований на обмеженій території	Реалізація прямих переговорів та підтримки споживачів в будь-який час

Таблиця 5.3 - Технологічний аудит ідеї проєкту

№	Ідея проєкту	Технології її реалізації	Наявність технологій	Доступність технологій
1.	Проектування	Розробка міток різних розмірів за допомогою програмного забезпечення	Наявна	Доступні
2.	Програмне забезпечення	Розробка програмного забезпечення за допомогою якого відбувається автоматичний підбір розмірів міток та їх кількість для певного об'єму пухлини	Відсутня	Доступна
3..	Виготовлення міток з біорозчинного матеріалі	Виготовлення міток шляхом 3D – друку конструкції	Наявна, потрібно використовувати інші матеріали	Доступна
Обрана технологія реалізації ідеї проєкту: впровадження нових біорозчинних міток для променевої терапії				

Таблиця 5.4 - SWOT-аналіз проєкту

<p>Сильні сторони (S):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Наявність технології; - Дослідно – конструкційна сторона 	<p>Слабкі сторони (W):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Територіальна обмеженість реалізації продукту; - Наявність схожим продуктів – збуту на ринку
<p>Можливості (O):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Достатньо велика реалізація міток, зважаючи на тенденцію до захворюваності 	<p>Загрози (T):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Захоплення ідеї технології іншими компаніями - Можлива наявність небіосумісності з організмом, вживаючи деяку категорію препаратів

5.7 Взаємовідносини зі споживачами та канали збуту

Таблиця 5.5 – Взаємовідносини зі споживачами

№	Сегмент споживачів	Особливості поведінки	Вимоги споживачів	Канали збуту	Інші аспекти взаємовідносин
1.	Медичні заклади	- актуальність використання, спираючись на статистику онкозахворюваності	- до продукції: 1) точність; 2) надійність; 3) якість; - до компанії-постачальника (виробника) 1) технічна підтримка 24/7 2) програма лояльності та наявність розстрочок	- Прямі канали збуту	- Індивідуальний підхід при різних клінічних випадках

5.8 Обґрунтування ресурсів та витрат проєкту

Таблиця 5.6 – Визначення ціни

№	Рівень цін на товари- замінники	Рівень цін на товари- аналоги	Рівень доходів цільової групи споживачів	Верхня та нижня межі встановлення ціни на продукцію
1.	Відсутні	100 – 250 \$	До 20% від ВВП	250 – 150 \$

Таблиця 5.7 – Визначення обсягу виробництва продукції

Показник	Значення по роках				
	2018	2019	2020	2021	2022
Загальна потреба в продукції (на 1 пацієнта в середньому)	4-6 шт	4-6 шт	4-6 шт	4-6 шт	4-6 шт
Можливі річні обсяги (в середньому на всіх пацієнтів, спираючись на статистику та розрахунки)	120794 - 181191	в межах розрахунків від 2018 р. по 2021 р.	в межах розрахунків від 2018 р. по 2021 р.	220000 - 330000	Немає даних

Продовження Таблиці 5.7 – Визначення обсягу виробництва продукції

Ціна одиниці продукції (тис. \$.)	-	-	0,2	0,2	0,2
Річні обсяги випуску в вартісних показниках (тис. \$.)	-	-	37 385 - 56 079 (46 732)	44 400 – 66 000 (55 000)	Немає даних

Згідно статистичних даних в Україні в 2018 р. (це, на даний момент, остання опублікована точна інформація) було виявлено 137 266 нових злоякісних новоутворень (за виключенням тимчасово окупованих територій). (National Cancer Institute of Ukraine, Ukrainian National Cancer Registry <http://www.ncru.inf.ua>) це 381,4 випадків на 100 000 населення. На 2021 рік прогнозовано – близько 250 000 нових злоякісних новоутворень.

Згідно з міжнародними протоколами лікування онкологічних пацієнтів променевою терапією повинні отримувати не менше 50-60% хворих, з них близько 40 % з пухлинами для яких повинні використовуватися внутрішні мітки.

На період 2018 року: $137\,266 \times 55\% \times 40\% = 30\,198,52$ випадків для використання міток, тобто на 2018 рік потрібно від 120 794 до 181 191 міток.

На період 2021 року: $250\,000 \times 55\% \times 40\% = 55\,000$ випадків для використання міток, тобто на 2021 рік потрібно від 220 000 до 330 000 міток.

Таблиця 5.8 - Розрахунок загальних початкових інвестиційних витрат

№	Назва етапу	Терміни виконання	Обсяги фінансування, тис. грн.
1.	Проведення досліджень	2019 - 2020	2 500
2.	Розробка технології	2020	6 000
3.	Придбання устаткування	2020	4 000
4.	Організація діяльності та запуск проекту	2020-2021	4 000
5.	Витрати на управління	2021	2 000
6.	Початкові виробничі витрати	2022	4 000
Разом			22 500

Таблиця 5.9 - Розрахунок виробничих витрат

№ з/п	Стаття витрат	Сукупні витрати за період, тис. грн.				
		2018	2019	2020	2021	2022
1.	Загальногосподарські витрати	-				
1.1.	витрати на оренду та утримання приміщень, обладнання	-	800 \$	800 \$	800 \$	800 \$
1.2.	комунальні витрати	-	250 \$	250 \$	250 \$	250 \$
1.5.	витрати на збут, просування та рекламу	-	500 \$	500 \$	500 \$	500 \$
2.	Витрати на матеріальні ресурси (комплектуючі, сировина)	-	200 \$	3000 \$	4000 \$	4000 \$
3.	Витрати на оплату праці	-	1000 \$	2500 \$	3000 \$	3500 \$
4.	Інші витрати (якщо є)	-				
Разом:			2750 \$	7050 \$	8550 \$	9050 \$

Таблиця 5.10 – Розрахунок загальних витрат на реалізацію проєкту по роках

Показник	Значення по роках					Разом
	2018	2019	2020	2021	2022	
Інвестиційні витрати	-	2 000 \$	13 000 \$	3 500 \$	4 000 \$	22 500 \$
Виробничі витрати	-	2 750 \$	7 050 \$	8 550 \$	9 050 \$	27 400 \$
Обсяг загальних витрат, в тому числі за рахунок						
– власних коштів	-	750 \$	-	-	4 900 \$	5 650 \$
– коштів інвестора	-	2 000 \$	7 750 \$	8 550 \$	4 150 \$	22 504

5.9 Грошовий потік та оцінка вартості проєкту

Таблиця 5.11 - Формування грошового потоку від реалізації проєкту

№	Показник	Значення по роках				Разом
		2019	2020	2021	2022	
1.	Надходження від проєкту	-	46 732 тис \$	55 000 тис \$	Немає даних	101 732 тис \$
2.	Загальні витрати	2 750 \$	7 050 \$	8 550 \$	9 050 \$	27 400 \$
3.	Грошовий потік (3 = 1 – 2) (CF)	- 2 750 \$	46 724 тис. \$	54 991 тис. \$	-	101 712 тис \$

Таблиця 5.12 - Розрахунок вартості проєкту

Найменування методу	Умови застосування	Отримана оцінка	Частка венчурного інвестора	Рішення щодо інвестування в проєкт
Метод мультиплікаторів	Мультиплікатор 1.33	100 000 тис \$	5\$	доцільно
ROV-метод	Ставка 15%	67.3 %	4%	доцільно
Перший чиказький метод (FCM)	На основі середньозважених аналізів 3 сценаріїв	2500	35%	доцільно

На основі наведених вище оцінок можна зробити висновок, що реалізація стартапу є подільною і для автора проєкту, і для інвесторів. $NPV > 0$ – інноваційний проєкт доцільно прийняти.

Висновки до розділу 5

В розробленому проєкті проведено оцінку ринку, побудована бізнес – модель проєкта, розглянуті бізнес – процеси проєкту, проаналізовані всі ідеї проєкту, описано ключових споживачів, типи взаємодії між ними, розраховані всі витрати та прибутки. Проаналізована доцільність реалізації проєкту.

ВИСНОВКИ

В ході даної магістерської дисертації було:

1. Проведено літературний аналіз променевої терапії та основних понять та етапів проведення променевої терапії.
2. Розглянуті важливі аспекти проведення променевого лікування, важливість проведення КТ – діагностики пухлини для чіткої візуалізації онкопатології та суміжних критичних органів, від якої в подальшому залежить процес лікування, планування та підрахунок дозового навантаження.
3. Досліджено рентгеноконтрастність матеріалів.
4. Проведено порівняльну характеристику матеріалів відносно КТ – зображень, які утворилися шляхом накладання КТ – знімків міток в живій тканині та МРТ – знімків певної клінічної картини.
5. Проведено оцінку наявності артефактів на КТ – зображеннях.
6. Розглянуто спосіб та кількість введення імплантів в організм.
7. Найкращим матеріалом для мітки можна вважати титан та кобальтохромовий сплав, вважаючи, що рентгеноконтрастність титана становить 0,7, то доцільніше використовувати саме цей матеріал.
8. За допомогою програмного забезпечення SolidWorks 2018 були спроектовані навігаційні ендо-імпланти.
9. Проведено порівняльну характеристику матеріалів для кріплення мітки та обрано спосіб кріплення до тіла пацієнта.
10. Розроблений стартап – проєкт, де проведено оцінку ринку та побудована бізнес – модель проєкта

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. National Cancer Institute of Ukraine, Ukrainian National Cancer Registry [Електронний ресурс]. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.ncru.inf.ua>.
2. MedAustron Project. // Status Report Austria. – 2008. – С. 23–25.
3. Price P. Treatment of Cancer / P. Price, K. Sikora, A. Hodder. – London, 2008. – (5th edn).
4. Barton M. B. Utility-adjusted analysis of the cost of palliative radiotherapy for bone metastases / M. B. Barton, S. A. Jacob, V. A. Gebsky. // Australas. Radiol. – 2013. – №47. – С. 274–278.
5. Бойко А. В. Современная лучевая терапия: достижения и перспективы / А. В. Бойко, Г. Б. Голдобенко, К. Н. Костромина // Вопр. онкологии. – 2015. – Т. 41, № 2. – С. 83–90.
6. ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ ПІД ВІЗУАЛЬНИМ КОНТРОЛЕМ – IGRT (IMAGE GUIDED RADIATION THERAPY) [Електронний ресурс] // TomoClinic. – 2019. – Режим доступу до ресурсу: <https://tomocenter.com.ua/ua/lechenie/tomoterapiya/igrt-image-guided-radiation-therapy-luchevaya-terapiya-pod-vizualnym-kontrolem/>.
7. A practical guide to ICRU 50 volume and dose specifications for 3D conformal therapy / Purdy J.A., Starkschall C. F., // A Practical Guide to 3D Planning and Conformal Radiation Therapy. – 2014. – С. 25-34.
8. Забезпечення якості дистанційної променевої терапії у онкологічній хворих / В. С. Іванкова, Т. В. Скоморохова, Г. М. Шевченко [та ін.] // Променева діагностика, променева терапія – 2016. – № 2–3. – С. 85–87.
9. <http://www.rnioi.ru/lechenie/otdelenie-radiologii/etapy-provedeniya-luchevoy-terapii/>
10. Порівняльна оцінка ефективності променевого лікування злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів / В. С. Іванкова, Т. В. Скоморохова, О. Ю.

Столярова, М. І. Кротевич, М. І. Палій, Н. П. Доценко, В. Т. Перепечкіна, Л. Т. Хруленко // Радіологія в Україні : II Націон. конгрес з міжнар. участю, 26–28 березня 2018 р., м. Київ. – Променева діагностика, променева терапія. – 2018. – № 1–2. – С. 120.

11. Втілення сучасних технологій в практику променевої терапії в онкологічних хворих / В. С. Іванкова, О. Ю. Столярова, М. С. Кротевич, М. І. Палій // Ольвійський форум – 2017: матеріали наук. - практ. конф. - Наукові праці. Серія «Техногенна безпека». – 2017. – Вип. 198, т. 210. – С. 109–113.

12. Скоморохова Т. В. Оптимізація планування та променевого лікування хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів: дис. канд. мед. наук / Скоморохова Т. В. – Київ, 2018. – 207 с.

13. РЕНТГЕНІВСЬКА І ГАММА-ТЕРАПІЯ [Електронний ресурс] // stud.com.ua. – 2016. – Режим доступу до ресурсу: https://stud.com.ua/135749/prirodopnavstvo/rentgenivska_gamma_terapiya.

14. Рак простати [Електронний ресурс] // Neolife Tıp Merkezi – Режим доступу до ресурсу: <https://neolife.com.tr/ru/rak-prostaty/>.

15. Лечение на установке Кибер-нож в Финляндии [Електронний ресурс] // Helena Medical Group. – 2019. – Режим доступу до ресурсу: <https://helenamed.ru/uslugi/operaciya-kiber-nozhom/>.

16. Установка метки в опухоль молочной железы [Електронний ресурс] // Клиника Доктора Ласкова. – 2019. – Режим доступу до ресурсу: <https://hemonc.ru/services/treatment/protsedury/ustanovka-metki-v-opukholymolochnoi-zhelezy/>.

17. Опухоли поджелудочной железы начали лечить с помощью золотых меток [Електронний ресурс] // Министерство здравоохранения. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/onko/sverdlovskaya-oblast-opuholi-podzheludochnoy-zhelezy-nachali-lechit-s-pomoschyu-zolotykh-metok>.

18. ВООЗ прогнозує ріст онкології на рівні 60%. Чи реально запобігти раку? [Електронний ресурс] // Життя. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://life.pravda.com.ua/health/2020/02/4/239804/>.
19. Статистика онкологічних захворювань в Україні [Електронний ресурс] // УПРАВЛІННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я. – 2019. – Режим доступу до ресурсу: <https://uozter.gov.ua/ua/news-1-0-223->.
20. РАК ПРОСТАТИ В УКРАЇНІ [Електронний ресурс] // Відділ охорони здоров'я. – 2019. – Режим доступу до ресурсу: <http://melzdrav-mlt.in.ua/2019/07/15/div-style-font-size-22px-text-align-center-color-brown-b-rak-prostati-v-ukraini-b-div/>.
21. Спорный и спорящий: рак простаты любит маскировку [Електронний ресурс] // Онкосреда. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.chel.kp.ru/daily/26904/3949233/>.
22. Ferlay J. I. GLOBOCAN 2018 / J. I. Ferlay, H. R. Shin. // Estimates of worldwide burden of cancer in 2017. – 2018.
23. Елизарова М. В., Овсянников Д. А., Черемисин В. М. Физикотехнические аспекты. – СПбГПУ, 2005. – 183 с.
24. Court L., Dong L., Taylor N., et al. Evaluation of a contour- alignment technique for CT-guided prostate radiotherapy: an intra- and interobserver study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – №59. – P.412 – 418.
25. Ling C., Yorke E., Fuks Z. From IMRT to IGRT: Frontierland or neverland? // Radiother. Oncol. – 2006. – №78. – P.119 – 122.
26. Васильченко И. Л. Использование локального индукционного нагрева в лечении злокачественных новообразований / И. Л. Васильченко, М. В. Виноградов, Д. А. Пастушенко // Вопр. онкологии. – 2013. – Т. 59, № 2. – С. 84.
27. Вересов А. Г. Биосовместимость [Електронний ресурс] / А. Г. Вересов, Г. Г. Борисенко // Словарь. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <https://thesaurus.rusnano.com/wiki/article593>.

28. Дерек К. Значение покрытий, полученных методом вакуумного напыления, для медицинских изделий [Электронный ресурс] / Корн Дерек // Компания Modern Machine Shop. – 2017. – Режим доступа до ресурсу: <http://coatings-today.com/articles/view/113>.
29. Покрытия тантала [Электронный ресурс] // НПО Защитные покрытия. – 2017. – Режим доступа до ресурсу: <https://npozp.ru/development/nashicvd/tacvd>.
30. Кобальт-Хром [Электронный ресурс] // GLOBATEK.3D. – 2019. – Режим доступа до ресурсу: https://3d.globatek.ru/3d_printing_materials/metal/cobalt-chrome/.
31. Медицинское золото [Электронный ресурс] // GoldForms. – 2019. – Режим доступа до ресурсу: <https://goldform.ru/medicizinsкое-zoloto>.
32. Казанцева, І. О. Референтні рентгенконтрастні мітки для топометричної підготовки в променевій терапії : дипломна робота бакалавра : 6.051402 Біомедична інженерія / Казанцева Ілона Олегівна. – Київ, 2019. – 52 с.